

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

THÈSE

1029

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jules LEWINER

né le 21 juin 1940 à Aurillac (Cantal)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

**LES FACTEURS DE RISQUE DANS LES MALADIES
CARDIOVASCULAIRES.**

A PROPOS D'UNE ETUDE PROSPECTIVE

Président : Mr. FACQUET, Professeur.

REPORT OF THE BOARD OF DIRECTORS

FOR THE YEAR 1900

AND OF THE PROGRESS OF THE WORK OF THE BOARD

1901

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jules LEWINER

né le 21 juin 1940 à Aurillac (Cantal)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES FACTEURS DE RISQUE DANS LES MALADIES
CARDIOVASCULAIRES.

A PROPOS D'UNE ETUDE PROSPECTIVE

Président : Mr. FACQUET, Professeur.

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(MÉDECINE GÉNÉRALE)

PAR

M. J. L. L.

né le 21 juin 1900 à Paris (Seine)

Externe des Hôpitaux de Paris



RECEVU ET SOUSCRIPTION

LES FACTEURS DE RISQUE DANS LES MALADIES

CARDIOVASCULAIRES.

A PARIS D'UNE MANIÈRE PROSODIQUE

Président : M. L. L., Professeur.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Ohabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coate (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutailles (D.), Plédellèvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUGAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÉPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)

	MM.
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	GOURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

	MM.
Clinique des maladies du sang (Breussais)	BERNARD (J.) ..
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
Bichat.	DEPARIS (M.)
Breussais.	MILLIEZ (P.)
Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Pitié.	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
—	CONTE (M.)
—	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Breussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Sémiologie médicales (Antoine-Chantin).	DOMART (A.)
Sémiologie médicale (Lariboisière)	SOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHEL (G.)
— —	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (B.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDoux-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (N.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURO'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— — —	KUSS (R.)
— — —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JA00B (J.-L.)
	— BAUMANN (J.)
	Cochin LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (G.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	GAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUQUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudeloque)	LEPAGE (F.)
— — — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	GERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique . . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies Infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECCAL P. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mme FORGET (F.), Miles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), Miles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552216_0011

A mon Père

dont le souvenir et l'exemple me sont
un guide et un constant soutien

A ma Mère

qui a su tout me donner

A mes Beaux-Parents

qui m'ont environné de leur affection
et m'ont si gentiment aidé dans la
réalisation de ce travail

j'offre ici mes remerciements.

A ma Femme

A mon Maître et Président de Thèse

le Professeur J. MACQUET

Professeur au Collège de Médecine,
Médecin des Hôpitaux

qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici
le témoignage de toute ma
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé Maurice CLOAREC

qui nous a inspiré le sujet de
cette Thèse et, tout au long de
sa rédaction, nous a aidé de ses
conseils et de sa sympathie.

Je lui adresse mes remerciements
respectueux et le prie de croire
à ma grande estime.

A Monsieur le Professeur Jean LENEGRE

Professeur de Clinique Cardiologique
à l'Hôpital Boucicaut,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu m'accueillir
dans son Service.
Qu'il veuille bien agréer
l'expression de toute ma
gratitude.

A Monsieur le Professeur P. SOULIE

Professeur de Clinique Cardiologique
de l'Hôpital Broussais,
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a réservé un bienveillant
accueil dans son Service,
ce dont nous lui restons tout
particulièrement reconnaissant.

A Monsieur le Professeur Christian CABROL

A Monsieur le Professeur Agrégé Henri GARNIER

dont l'enseignement m'a été
des plus profitables.

A mes Maîtres d'Externat :

+ Monsieur le Doyen Gaston CORDIER

Monsieur le Docteur VIGILLON

Monsieur le Professeur LEMAIRE

Monsieur le Docteur CHICHE

Monsieur le Professeur Agrégé GERBAUX

Monsieur le Professeur SOULIE

Respectueux hommages

A Madame DESCAMPS

Directrice du C.I.E.M.

qui nous a donné toutes facilités
pour effectuer nos recherches

A Monsieur le Docteur COLAS-BELCOUR

qui nous a ouvert son laboratoire

A Madame BEUZART

Statisticienne du C.I.E.M.

qui a bien voulu procéder à la
mise au point des programmes
de calcul et nous guider dans
l'interprétation des résultats,
nous tenons à exprimer nos plus
vifs remerciements.

I N T R O D U C T I O N

Nota : (les chiffres entre parenthèses correspondent à la bibliographie que l'on trouvera à la fin du travail).

Dans tous les pays, l'attention se porte de plus en plus sur les ravages causés par l'athérosclérose.

En France elle est responsable de 20 à 25 % des décès, tuant ainsi par l'une quelconque de ses localisations (surtout coronaire et cérébrale) environ 120.000 personnes chaque année (soit plus que cancer et leucémie réunis), dont 40.000 par infarctus. Mais si l'on extrapole à l'ensemble de la population française les constatations anatomiques, il faut admettre disent J. et F. HIMBERT(76), que des lésions d'athérosclérose coronarienne significatives, susceptibles d'expliquer une cardiopathie (actuelle ou potentielle) frappent plus de 5.500.000 Français.

En Finlande, aux Etats-Unis, si 50 % des décès sont dûs à des maladies vasculaires, 30 % au moins doivent être imputées à l'athérosclérose et presque tout le reste à des maladies vasculaires cérébrales (109).

S'agit-il là d'un processus inéluctable de vieillissement ou bien d'une maladie due à des facteurs exogènes ou endogènes qu'il serait possible de contrôler ?

La réponse est d'autant plus grave que la fréquence des méfaits de la maladie irait en croissant dangereusement ces trois dernières décades : cette augmentation n'est-elle qu'apparente, due à une plus grande précision du diagnostic et à des modifications de la terminologie qui devient de plus en plus précise et incorpore à l'athérosclérose des lésions qui ne lui étaient pas attribuées autrefois ? Les études récentes semblent pourtant le démentir.

Le lourd tribut payé quotidiennement à ce fléau justifie les multiples travaux qui s'y rapportent.

Ainsi, si l'histologie des lésions est assez bien connue, si la pathogénie en a suscité de très longues discussions qui ne sont pas closes, si des découvertes dans le diagnostic et le traitement des maladies cardiovasculaires ont été faites ces dernières décades, aucune réduction importante de mortalité et de morbidité n'est apparue.

Il convenait donc d'envisager le problème sous un autre aspect, celui de l'épidémiologie.

Notre travail se divisera en trois parties :

I - Un résumé des travaux rétrospectifs :

Parmi les sujets ayant fait un accident cardiovasculaire existe-t-il des anomalies particulières par rapport à un groupe témoin (antécédents, mode de vie, examen clinique, biologie).

II - Une synthèse des travaux prospectifs :

Dans un but préventif peut-on repérer les sujets qui présentent un "facteur de risque" élevé, et ainsi les mettre à l'abri ?

III - Enfin nous comparerons ces résultats avec ceux tirés de notre observation sur plus de 4.000 sujets suivis dans un grand centre de prévention parisien, certains depuis maintenant 8 ans.

LES ETUDES RETROSPECTIVES

Depuis longtemps les études rétrospectives sont dominées par les divers constituants lipidiques.

Après en avoir fait un bref rappel chimique nous reprendrons l'évolution des idées à leur propos.

Classification des lipides (61)

Les lipides qui constituent la "lipémie" physiologique ou pathologique sont nombreux et entrent essentiellement dans les trois groupes suivants :

- 1°) Les glycérides, produits d'estérification d'une molécule d'un trialcool, le glycérol, par une, deux ou trois molécules d'acides gras.

- 2°) Les phospholipides qui renferment :

a) les acides phosphatidiques (glycérol + acide gras + acide phosphorique) ;

b) les lécithines (glycérol + acides gras + acide phosphorique + choline) ;

c) les céphalines (qui diffèrent des lécithines par la présence de la cholémine ou de la sérine à la place de la choline)

d) les sphingomyélines (qui diffèrent des lécithines par la présence d'un alcool à poids moléculaire élevé, la sphingosine, à la place du glycérol).

- 3°) le cholestérol, stéroïde possédant une fonction alcoolique. Il existe dans le plasma sanguin à l'état libre, mais surtout à l'état estérifié par un acide gras.

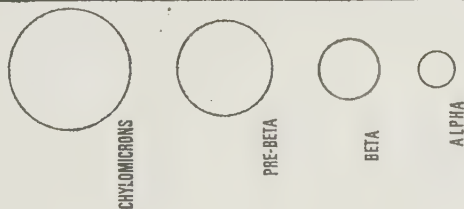
Les taux physiologiques de ces différents constituants lipidiques du plasma sanguin sont les suivants :

	par litre de plasma
- lipides totaux	6 - 7 g
- triglycérides	1,5 - 2,3 g
- acides gras libres	traces
- phospholipides	2,5 g
(dont lécithines)	75 %
sphingomyélines	10 %
céphalines	6 %)

- cholestérol total 1,5 - 3 g
 (dont 33 % libre (suivant l'âge)
 66 % estérifié).

- 4°) enfin les lipoprotéines, isolées par Macheboeuf en 1929 et qui servent essentiellement au transport des graisses. On en distingue plusieurs variétés que les améliorations techniques ont permis de différencier.

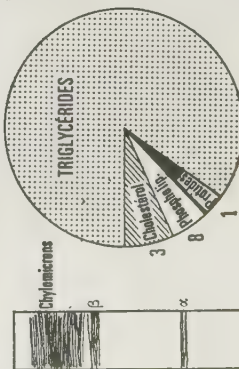
Cf P. 9 - tableau des différentes lipoprotéines (34a)



Composition chimique des différentes lipoprotéines du Sérum

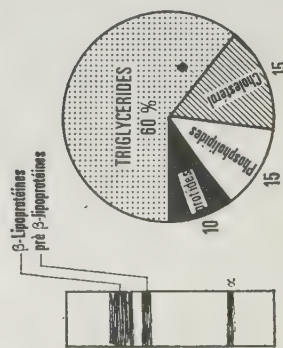
CHYLOMICRON

ABSENCE CHEZ LE SUJET NORMAL A JEUN



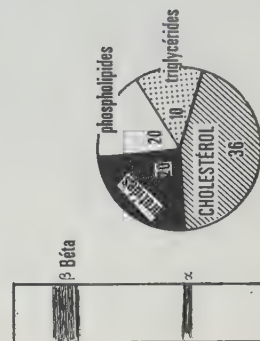
LIPOPROTÉINES TRÈS LÉGÈRES
Very Low Density Lipoproteins

PRÉ BÊTA LIPOPROTEÏNE



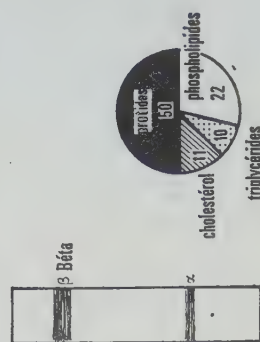
Lipoprotéines de faible densité
Low Density Lipoproteines

BÉTA LIPOPROTEINE



Lipoprotéines de haute densité
High Density Lipoproteins

ALPHA LIPOPROTEINE



L'évolution des idées

Pendant que les recherches sur l'athérosclérose se poursuivaient, de nombreuses fractions lipidiques ont été successivement accusées d'être les plus athérogènes.

A - le CHOLESTEROL

La première association entre cholestérol et athérosclérose remonte probablement à l'observation de Vogel en 1841 (137) qui trouve du cholestérol dans les lésions athéromateuses. Il faut alors attendre 1910 pour qu'un nouveau pas soit franchi : WINDAUS (142) analyse de nombreuses aortes malades et note qu'il existe six fois plus de cholestérol et vingt fois plus de cholestérol estérifié dans l'aorte athéroscléreuse que dans l'aorte normale. SCHOENHEIMER (126), WINDAUS (143), puis MEEKER et JOBLING (108) étendirent ces observations et conclurent après analyse chimique de nombreuses aortes que la proportion de lipides dans celles-ci augmentait avec l'âge et le degré d'athérosclérose.

Le résultat de ces observations, à la fois cliniques et expérimentales, conduisit les expérimentateurs à étudier les interrelations entre niveau du cholestérol sanguin et degré d'athérosclérose.

Ceux-ci menés par ANITSCHKOW et CHALATOW (7) produisirent des lésions athéromateuses chez des lapins en les nourrissant avec un régime riche en cholestérol.

Les cliniciens, eux, tentèrent d'apprendre si l'incidence de l'athérosclérose dans la population "normale" (sans hypercholestérolémie) était plus basse que chez les hypercholestérolémiques.

Ainsi il semblerait que les sujets présentant une hypercholestérolémie familiale (26), une néphrose (25), une hypothyroïdie (135), une xanthomatose (55), un diabète (123) (83) ont une plus haute incidence d'athérosclérose.

Cependant, les observations concernant la survenue en même temps d'hypercholestérolémie et d'athérosclérose clinique devenaient plus nombreuses peu à peu et en 1925 MJASSNIKOW (111) montrait que, des diverses manifestations cliniques de l'athérosclérose l'hypercholestérolémie en particulier était associée à une coronarite.

Dans une revue de la littérature publiée en 1935, il fut établi que le cholestérol sanguin augmentait avec l'âge et le degré d'athérosclérose, et que sa détermination avait une valeur clinique.

Le rôle d'une anomalie du métabolisme du cholestérol dans le développement de l'athérosclérose, plus généralement admis, fut souligné par de nombreuses observations cliniques (79). Alors que LANDE et SPERRY (96) (1936) trouvent, après étude de plusieurs décès accidentels que le taux du cholestérol sanguin ne révèle pas de différences significatives entre les individus présentant une athérosclérose étendue et ceux réputés sains - les découvertes de MJASSNIKOW furent confirmées par DAVIS et COLL (41) (1937) qui mirent en évidence de plus hauts taux de cholestérol sanguin et d'autres lipides chez un groupe de patients atteints d'une angine de poitrine probablement d'origine athéromateuse, que dans un groupe témoin.

MORRISSON et COLL. en 1948 notent une hypercholestérolémie chez 68 % de 200 survivants d'infarctus du myocarde de moins de 60 ans, proportion qui s'avère moins forte au delà de 60 ans.

De même JUERGENS (87), colligeant les observations de tous les non diabétiques de moins de 60 ans chez qui fut porté le diagnostic d'artérite des membres inférieurs entre 1939 et 1948 (soit 520 malades), à la MAYO Clinic, trouvent que ceux-ci ont un cholestérol plasmatique supérieur d'environ 50 mg/100 ml à celui d'un groupe témoin du même âge.

(59) Dans certaines populations où les coronarites sont considérées comme assez rares, la concentration moyenne du cholestérol chez les hommes de plus de 40 ans, est, en général, autour de 180 mg/100 ml (Bantous et Japonais) et de 125-140 mg/100 ml chez les manoeuvres du Guatemala ou des Indes. Au contraire on trouve des taux élevés, aux alentours de 250 mg/100 ml ou plus, en Finlande, pays au plus fort pourcentage de coronarites (92).

Opposés à ces résultats furent ceux d'études portant sur les relations entre cholestérol sanguin et athérosclérose trouvée à l'autopsie (121). Il n'existait pas de relation significative entre la sévérité de l'athérosclérose coronarienne ou cérébrale chez 42 hommes de 60 à 69 ans, et leur taux de cholestérol avant la mort, **sauf peut-être**, au dessus de 300 mg/100 ml. Une étude comparative de 181 Trappistes

et 168 Bénédictins (72), chez qui le pourcentage d'infarctus du myocarde est plus bas que dans la population générale, indiqua également que les taux de cholestérol n'étaient pas forcément un bon signe d'athérosclérose : alors que les Trappistes suivent un régime végétarien et ont un taux de cholestérol beaucoup plus bas que les Bénédictins qui eux, suivent un régime normal, il n'y eut pas de différence établie entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, et de modifications électrocardiographiques (ECG).

B - les autres LIPIDES

A coté du cholestérol, de nombreux autres lipides ou rapports lipidiques ont été employés comme indices d'athérosclérose coronarienne dont :

- 1°) le rapport
$$\frac{\text{cholestérol total}}{\text{phospholipides}}$$
- 2°) les taux d' α et β lipoprotéines ou le rapport
$$\frac{\text{cholestérol}}{\alpha \text{ lipoprotéines}}$$

La concentration de lipoprotéines de taille spécifique

- 3°) les triglycérides

C'est ce que nous allons voir maintenant :

- 1°) le rapport
$$\frac{\text{cholestérol total}}{\text{phospholipides}}$$

AHRENS et KUNKEL (2) concluent que le rapport
$$\frac{\text{cholestérol total}}{\text{phospholipides}}$$
 est un élément important pour mesurer les désordres du métabolisme lipidique au cours de l'athérosclérose : les phospholipides plasmatiques pourraient, avec d'autres facteurs, stabiliser la dispersion colloïdale du cholestérol sanguin. C'est à dire qu'une diminution relative de leur taux favoriserait le dépôt de cholestérol. Autrement dit pour maintenir la stabilité des colloïdes, toute augmenta-

tion du cholestérol devrait être accompagnée d'une augmentation correspondante des phospholipides.

En fait OLIVER et BOYD, d'Edimbourg (118), comparant 200 coronariens et 200 témoins, s'ils trouvent une augmentation significative du cholestérol chez les premiers, ne notent pas d'augmentation parallèle du rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$

De même, GERTLER - GARN et LERMAN (62) trouvent le rapport moyen $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ significativement plus haut chez les patients qui avaient survécu à une thrombose des coronaires que chez des hommes normaux du même âge.

STEINER et collaborateurs confirment que cholestérol et phospholipides, mais aussi le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$, sont augmentés chez 82 patients présentant une athérosclérose coronarienne.

Pourtant, dans de nombreux cas, le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ est à peu près normal et pour WILKINSON (141) il n'est pas significativement différent chez des athéroscléreux coronariens et chez des témoins. De plus, pour lui, le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ dépendrait seulement du taux de cholestérol sauf quand il y aurait insuffisance hépatique.

L'hypothèse selon laquelle l'athérosclérose est en rapport avec l'état physique des lipides sanguins a conduit à l'étude d'autres agents, qui, comme les phospholipides, peuvent influencer leur solubilité.

L'injection d'agents tensio-actifs tels le TWEEN 80, ou le TRITON A-20 à des lapins nourris au cholestérol, non seulement provoque une augmentation nette et soutenue des phospholipides mais aussi prévient le développement de l'athérosclérose (91) (116)

Les chélateurs comme l'EDTA, l'hydralazine entraînent une chute rapide du cholestérol plasmatique chez l'homme (128). De même l'Héparine, en tant que facteur clarifiant du sérum,; nous y reviendrons.

Quant à HUEPER, il affirme l'importance des lécithines comme stabilisant des colloïdes, et d'autres auteurs ont souligné leur efficacité dans la prévention de l'athérosclérose chez l'homme.

- 2°) les lipoprotéines plasmatiques

Bien que les diverses fractions des lipides plasmatiques soient identifiées individuellement et leurs taux déterminés par des moyens chimiques, ils ne circulent pas tels quels dans le plasma sanguin, mais sont transportés combinés à des protéines de façon à former des lipoprotéines. Les méthodes standard de détermination des lipides plasmatiques utilisent des solvants organiques qui précipitent la fraction protéique et extraient les lipides libérés de la protéine. Les lipoprotéines sont séparées et identifiées directement ou indirectement par plusieurs méthodes :

- relargage
- électrophorèse de zone sur papier
- ultracentrifugation différentielle
- chromatographie gazeuse.

RAYNAUD et ses collaborateurs (1952) semblent avoir été les premiers à distinguer, avec l'électrophorèse sur papier, différentes lipoprotéines bêta : lentes, normales et rapides. En 1956 JENCKS et collaborateurs estiment que l'évaluation des lipoprotéines par électrophorèse sur papier a plus de valeur que la cholestérolémie totale. HERSHEY (1958) trouve des prébêta lipoprotéines dans l'infarctus, mais pas dans la thrombose cérébrale, de même SMITH en 1960. Il leur attache une grande importance. MAZZEI et BURRIER (1958) insistent sur la supériorité de l'électrophorèse et du quotient lipoprotéinique par rapport à la cholestérolémie et à la lipidémie totale.

En 1958, encore, BOSSAK, CHUN I WANG et ADLESBERG constatent que des patients ayant une maladie coronarienne et des taux de lipides normaux présentent des modifications des images lipoprotéiniques semblables à celles obtenues chez des malades hypercholestérolémiques.

Mais surtout les travaux de GOFMAN et collaborateurs ont éveillé l'enthousiasme (69) (70).

En étudiant par ultracentrifugation la flottation des lipoprotéines ils découvrent un "spectre" de lipoprotéines variant de Sf 2 à Sf 4.000. Les patients avec une coronarite clinique ont un taux élevé de Sf 12 - 20 beaucoup plus souvent que des individus normaux. Plus

tard une corrélation semblable fut établie entre athérosclérose et lipoprotéines des classes Sf 20-200. Les lipoprotéines Sf 12 - 20, et à un moindre degré les Sf 20-200 furent alors considérées comme athérogènes. GOFMAN et collaborateurs en arrivèrent d'ailleurs à affirmer la probabilité qu'un individu ait fait ou fasse une maladie cardiovasculaire clinique sur l'étude des lipoprotéines (c'est "l'index athérogène" de Gofman)

En fait GOFMAN lui-même devait revenir sur ses découvertes et reconnaître que l'étude de l'index athérogène n'offrait pas d'avantage particulier par rapport au simple taux de cholestérol dans la caractérisation des sujets aptes à développer une coronarite.

NESTEL (115), étudiant des sujets qui avaient fait un infarctus ou une artérite des membres inférieurs, trouve que les artéritiques ont un rapport $\frac{f}{x}$ lipoprotéines significativement plus élevé que des témoins sains, alors que pour les infarctus il ne relève pas de différence significative.

- 3°) Triglycérides, acides gras libres

L'un des récents objets d'intérêt est constitué par les graisses neutres (14) (15) (28).

Comme nous l'avons vu précédemment, les premières anomalies observées sur les lipoprotéines concernaient la fraction riche en cholestérol Sf 10 - 20 (70). Plus tard cependant, il apparut que la fraction Sf 12-400 de plus basse densité montrait une meilleure corrélation pour les coronarites (68), ce qui suggérerait un niveau anormalement haut des triglycérides sériques (73).

Des taux anormaux d'hyperlipémies postprandiales, couramment notées chez les coronariens, et sur lesquelles nous reviendrons plus tard, renforcèrent l'idée d'un métabolisme anormal des triglycérides.

HAUSS et BOHLE (72a) insistèrent pour la première fois sur la survenue habituelle d'une hypertriglycérémie dans les coronarites. Chez 21 malades qui survécurent à un infarctus du myocarde, tous les taux des triglycérides dépassèrent la moyenne des témoins, cependant que les taux de cholestérol étaient à la limite supérieure de la moyenne des témoins. SCHRADE et coll. (1959 - 1960 - 1961) aboutirent aux mêmes résultats (127).

Sur 452 athéroscléreux, dont 321 avaient une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde cicatrisé, une hyperlipidémie fut notée chez 80 % d'entre eux. Les triglycérides étaient 44,2 % plus hauts en moyenne que chez les témoins.

Pour CARLSON (1960) (30) l'hypertriglycéridémie était caractéristique des coronariens de moins de 50 ans, alors qu'au delà les patients présentaient plus souvent une hypercholestérolémie. Il conclut alors que les coronariens étaient composés de deux populations différentes :

- ceux qui de façon primitive avaient un métabolisme des triglycérides altéré

- ceux qui avaient une déviation du métabolisme du cholestérol.

En fait c'est surtout à ALBRINK et collaborateurs (1959 - 1961 - 1962) (3) (4) que revient le mérite d'avoir débrouillé la question.

Pour cette équipe, contrairement aux conclusions de CARLSON, l'hypertriglycéridémie était plus fréquente chez les plus de 50 ans (89 %) que chez les plus jeunes (82 %) qui avaient par ailleurs une plus haute incidence d'hypercholestérolémie.

Quant à la survenue fréquente d'hypertriglycéridémie chez les sujets âgés en bonne santé, ALBRINK et coll. (1962) (5) montraient qu'elle était souvent associée à un gain de poids de 4,5 kilos après 25 ans et/ou avec une histoire positive d'athérosclérose familiale.

Cette équipe concluait alors qu'une erreur du métabolisme des triglycérides était en partie responsable des phénomènes athéroscléreux, et que d'autres phénomènes, couramment retrouvés dans cette maladie, comme l'augmentation des lipoprotéines de faible densité riches en triglycérides et l'hyperlipémie postprandiale intense et prolongée, étaient secondaires à une diminution de l'efficacité d'utilisation des triglycérides avec pour résultat l'accumulation des triglycérides sanguins.

En 1962 BERKOWITZ et CROLL (24) confirmant les découvertes précédentes établissent que l'hypertriglycéridémie et la tolérance diminuée aux graisses radioactives sont les anomalies les plus caractéristiques du métabolisme des lipides dans les coronarites. Sur 100 patients, ils observent une hypertriglycéridémie dans 72 %, et une tolérance diminuée aux graisses dans 82 %.

En fait actuellement pour les hypertriglycéridémies on se sert de la classification de FREDRICKSON (voir page 27)

LIPEMIE POST-PRANDIALE

C'était ainsi ouvrir la voie à de nouvelles recherches notamment en ce qui concerne la lipémie post-prandiale et ses études dynamiques (16) (117) :

- épreuve du repas gras
- action de l'héparine sur les sérums athéromateux
- étude du pouvoir clarifiant du sérum
- variation du taux des NEFA.

Les premières observations de lactescence du sérum remontent au 18ème siècle. Beaucoup plus tard, on montra que la lactescence post-prandiale était due à de petites particules de graisses, les chylomicros, qui étaient des graisses neutres absorbées depuis peu (60). A peu près à la même époque les premières épreuves de charge en graisse furent réalisées pour étudier la physiologie de l'hyperlipémie post-prandiale (110).

MORETON (112) (113) constata que l'état des graisses post-prandiales absorbées depuis peu dans le plasma de sujets sains était semblable à celui d'hyperlipidémiques dans l'athérosclérose au cours du jeûne.

L'athérosclérose étant commune aux hyperlipidémies de la néphrose, du diabète, de la xanthomatose essentielle, MORETON établit que "l'effet cumulatif de nombreux repas gras pendant une vie, en produisant ces averses sporadiques de grosses particules lipidiques dans le plasma, pouvait être la cause sous jacente du dépôt dans l'intima et ainsi conduire à l'athérosclérose".

Après les observations de MORETON, l'hyperlipémie post-prandiale devint l'un des problèmes fondamentaux des recherches sur la maladie athéromateuse, notamment pour étudier les déviations du métabolisme des lipides souvent associée aux coronarites. De plus on tenta d'utiliser les tests de charge en graisse pour découvrir des défauts latents susceptibles de mener à la maladie :

- épreuve du repas gras ou mieux
- étude du transit des graisses marquées à l'Iode 131 ou de la vitamine A (122).

La durée de l'hyperlipémie anormale qui s'ensuit est très variable d'un sujet à l'autre et dépend de l'intensité du trouble de l'épuration. C'est une des raisons pour lesquelles on peut trouver à jeûn dans le sérum un taux de triglycérides très variable : normal ou à peine augmenté lorsque l'épuration est peu altérée (moins de 18 heures) augmenté lorsqu'elle dure plusieurs jours. En l'absence d'étiologie précise, ces cas trouvent place dans le cadre des diverses formes majeures ou dégradées de l'hyperlipémie essentielle.

HEREDITE

La survenue de coronarite chez plusieurs membres d'une même famille est d'observation courante (114).

* GERTLER et WHITE (65) analysent les antécédents familiaux de 97 sujets de sexe masculin qui développèrent une coronarite avant 41 ans, et les comparent à 146 témoins appariés. Aucun de ces sujets n'avait d'hypertension. Les coronarites étaient 2 fois plus souvent une cause de décès chez les pères des patients que chez les pères des témoins (37 contre 19 %). Chez les mères la correspondance était moins marquée (10 contre 7,7 %). 9 % des ascendants des patients décédèrent d'une coronarite contre 1 % pour les témoins.

* THOMAS et COHEN trouvent 4 fois plus de coronarites chez les ascendants de coronariens que chez ceux des témoins.

* De même, MALFRAY et coll. (104) :

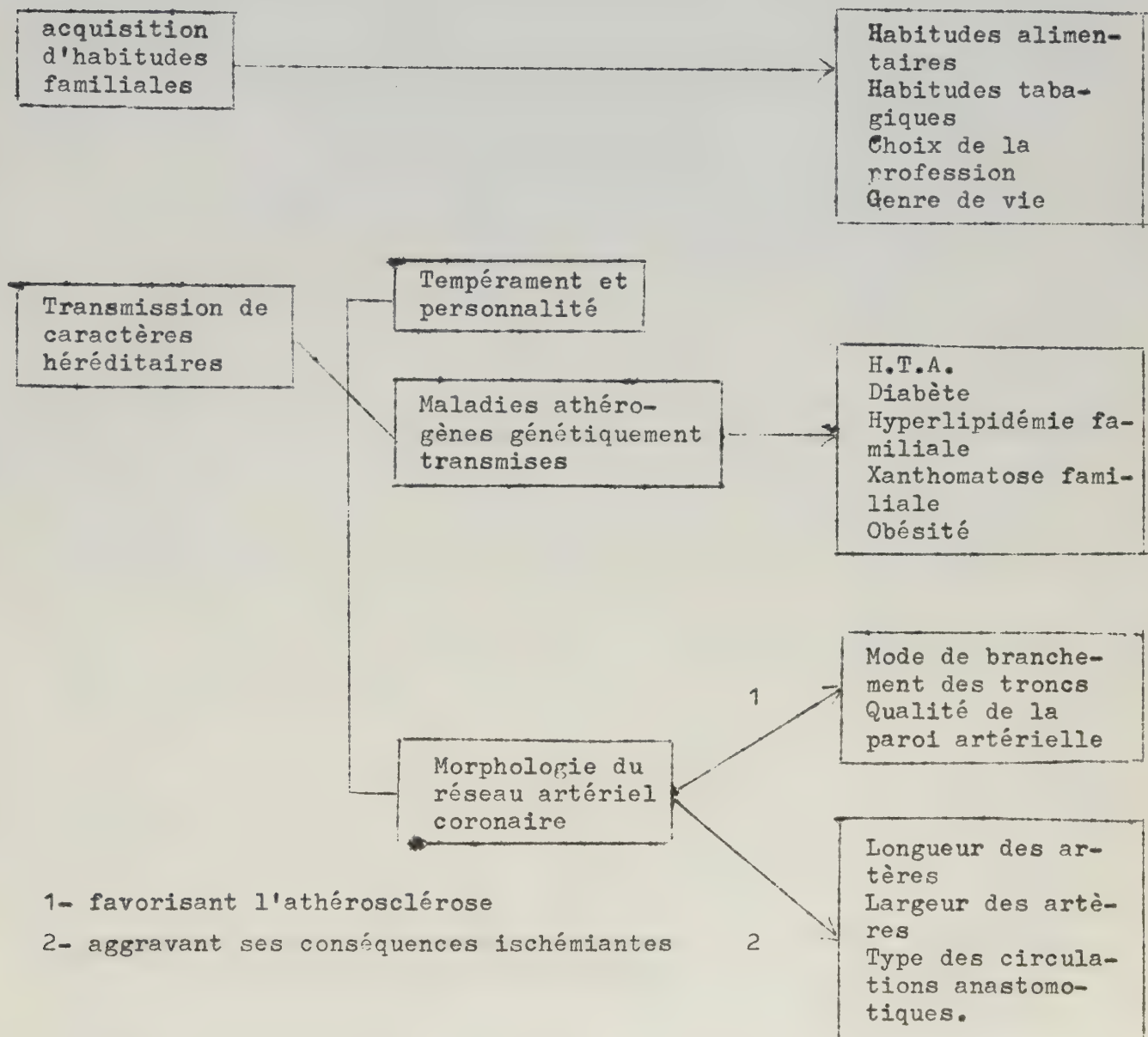
- relèvent un nombre d'ascendants coronariens significativement plus élevé chez les coronariens que chez les témoins. Pour les autres antécédents artériels, l'écart entre les 2 lots n'atteint pas le seuil de signification statistique.

- la différence entre malades et témoins est plus nette si l'on considère seulement les parents (père et mère) que si l'on tient compte de l'ensemble de la famille.

- chez les sujets atteints d'une artérite chronique des membres inférieurs, l'enquête sur l'hérédité est négative, ce qui est confirmé par JOUVE et coll. (84)

Comment, et alors dans quelle mesure peut-on lier hérédité et maladie cardiovasculaire. BOAS, PARRETS et ADLESBERG (26) franchirent un pas colossal : pour eux les coronarites dans leur forme habituelle seraient une manifestation de l'hypercholestérolémie familiale, moins forte certes, mais identique à la variété associée à une xanthomatose.

LA PART DES FACTEURS FAMILIAUX ET HEREDITAIRES DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE.



Aucune étude ne permet actuellement de fixer la fréquence avec laquelle jouent les facteurs familiaux dans la genèse de l'infarctus du myocarde. La part prise par les facteurs proprement génétiques dans "l'aptitude à l'infarctus" est elle-même impossible à chiffrer. Ce tableau qui résume les faits aujourd'hui connus ou soupçonnés suggère que "l'hérédité" de l'infarctus dépend sans doute, dans beaucoup de cas, de plusieurs gènes. (d'après HIMBERT et LENEGRÉ (77)).

MALADIES HYPERCHOLESTEROLEMIQUES

Les découvertes précédentes contribuèrent donc, s'il en était besoin, à rapprocher encore athérosclérose et maladies hyperlipémiques.

Qu'entend-on d'abord par hyperlipémie (34) ? En réalité on peut en décrire 4 types :

- 1°) hyperlipémie alimentaire : nous y reviendrons

- 2°) hyperlipémie secondaire à :

- néphrose lipoïdique
- syndrome néphrotique de glomérulo-néphrite
- thrombose des veines rénales
- diabète sucré
- maladies hépatiques
- myxoédème
- pancréatite chronique
- maladie de VON GIERKE
- maladie de NIERMANN-PICK
- intoxications par le phosphore, le chloroforme,

le tétrachlorure de carbone, la phlorizooside, etc ...

- 3°) hyperlipémie familiale pure :

Caractérisée par une hypertriglycérémie à jeûn résultant d'une anomalie génétique transmissible.

- 4°) hyperlipémie essentielle mixte :

HSIADYV O. et FLYNN E. (81) ont proposé de la classer en 3 catégories pouvant résulter :

- d'une anomalie lipidique
- d'une anomalie des hydrates de carbone
- d'une mobilisation successive des glycérides.

La gravité de l'hyperlipémie essentielle est discutée :

* si l'impression de bénignité ressort des premières observations classiques (GADRAT)

+ si l'hyperlipémie même considérable est souvent découverte fortuitement

+ si elle peut évoluer pendant très longtemps sans complications (AHRENS)

* en contraste avec cette bénignité apparente des études

récentes soulignent les liens qui unissent hyperlipémie et athérosclérose.

+ Pour BEAUMONT (17) (18) (19), l'infarctus du myocarde et l'angine de poitrine sont fréquents et souvent précoces avant 40 ans dans l'hyperlipémie essentielle majeure.

Ainsi, 18 des 30 hyperlipémies essentielles examinées à l'Hopital BOUCICAUT ont une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou une claudication intermittente avant 45 ans.

Le tableau suivant résumera les cas du Professeur CLOAREC et du Professeur LEMAIRE à l'hôpital SAINT-ANTOINE

COMPLICATIONS DITES D'ATHEROSCLEROSE RENCONTREES DANS NOTRE GROUPE d'HYPERLIPEMIES

	Nombre de cas	Insuff. coronarienne		Infarct. myocard.	Vasc. Céréb.	Artérite M. I.
		ECG	CLINIQUE			
Hyperlipémie majeure Lipides totaux 25 g %	11		1	0	0	0
Hyperlipémie moyenne Lipides totaux 15 g % 25 g %	12	1	0	1	0	1
Hyperlipémie mineure Lipides totaux 15 g %	12	1	1	2	1	1
		2	2	3	1	2

A part il faut mettre l'hypercholestérolémie familiale xanthomateuse, individualisée par ses caractères cliniques, biologiques et héréditaires. Les complications athéromateuses y sont fréquentes. Ce sont souvent elles qui révèlent la maladie, l'atteinte coronarienne
 BRIKES et DOLOPOULOS : 85 % WHEELER : 65 %.

HYPERCHOLESTEROLEMIE ESSENTIELLE ET FREQUENCE DE L'ATHEROSCLEROSE CORONARIENNE

	N. de cas	Hyper- choles- téro- lémie	Xan- thome	Maladie corona- rienne
THANNHAUSER S. J.	29	28	24	13
MONTGOMERY H.	26	26	26	13
MULLER C.	9	8	4	8
MULLER C.	35	33	8	35
WELIN G.	6	5	1	5
MC KINNEY P.P.	15	15	-	14
ALVORD R.M.	16	15	6	11
ADLERSBERG D.	390	223	47	168
MC GINLEY et al.	14	13	14	8
ARNING et al.	9	7	-	3
MYASSNIKOW	16	16	-	12
SEAMAN et al.	28	22	-	28
KORNERUP V.	53	53	34	12
PIPER J. et al.	112	112	42	10
HARRIS-JONES J.N et al.	38	38	10	15
LEONARD J.C	67	36	19	13
SCHILLING F.	4	3	3	3
WILKINSON C. F. Jr	159	30	5	1
SCHETTLER G.	24	24	11	18
	1050	707	254	390
		=	=	=
		67,3%	24,2%	37,1%

Notons surtout la particulière gravité de l'homozygotie pure d'hypercholestérolémie : ainsi la progéniture d'un tel homozygote et d'une femme hypercholestérolémique risque fort d'être un enfant qui aura dès son plus jeune âge des xanthomes et qui fera un athérome sévère et précoce.

Enfin, il y a 3 ans FREDRICKON faisait paraître sa classification des hyperlipoprotéines en 5 classes (58) (58a). Nous en donnons page 27 la représentation schématique d'après le Professeur CLOAREC (34a) à laquelle a été ajoutée l'hyperlipémie des alcooliques.

Au sein des hyperlipoprotéinémies apparaissent avec une particulière fréquence, associées à l'athéromatose, les hyperlipoprotéinémies de type II, de type III et de type IV. Les hyperlipoprotéinémies de type II ou hypercholestérolémies (hyperbêta-lipoprotéinémies) peuvent être améliorées de façon importante par une diététique comprenant une réduction de l'apport en graisses saturées et en cholestérol et une augmentation de la proportion d'acides gras polyinsaturés.

La reconnaissance de l'hypertriglycéridémie endogène (hyperprébêta-lipoprotéinémie) comme anomalie distincte chez les sujets athéroscléreux et la connaissance que cette forme commune d'hypertriglycéridémie dépend des hydrates de carbone, suggèrent que la restriction des sucres, plutôt que des graisses, est la modification diététique la plus efficace chez les sujets présentant ce type biochimique particulier (hyperlipoprotéinémie de type IV, et, à un moindre degré, de type III).

Les informations actuelles sont insuffisantes pour établir une relation causale entre artériopathies athéroscléreuses et consommation élevée d'hydrates de carbone ou usage des sucres simples ; toutefois les hydrates de carbone alimentaires pourraient devenir un facteur important de l'athérogénèse si des études ultérieures confirmaient l'observation que la grande majorité des malades athéroscléreux présente une surcharge plasmatique en prébêta-lipoprotéines glucido-dépendants (J.LOEPER et coll. - LEES et coll.) ou une sensibilité anormale aux hydrates de carbone (P.T. KUO)

ANCIENNE DÉNOMINATION			ASPECT DU SÉRUM	CHOL.	TRYGL.	CHYLOM.	LIPOPROTÉINES		H.G.P.	
HYPERLIPÉMIE ESSENTIELLE BURGER-GRUTZ	chylo β pré β		 SÉRUM LACTESCENT A JEUN	↑	↑	↑	N	N	Normal	HYPERCHYLOMICRONÉMIE DÉPENDANCE DIRECTE ET SPÉCIFIQUE AUX GRAISSES ALIMENTAIRES
HYPERCHOLESTÉROLÉMIE XANTHOMATOSE TENDINEUSE HYPERCHOLESTÉROL.	β pré β		 CLAIR	↑	N	N	↑	N	Normal	HYPERBETALIPOPROTEINEMIE
FORME MIXTE	β pré β		Clair ou Trouble ou lactescent Légèr.	↑	↑	N	↑	↑	H.G.P. Anormal Diabète Latent	FORME MIXTE MALADIE DES BROAD BETA
CONNUE DEPUIS LA DESCRIPTION PRINCEPS PAR AHRENS ET SPRITZ EN 1961 HYPERLIPÉMIE GLUCIDO DÉPENDANTE	β pré β		 Trouble ou lactescent	N ou ↑	↑	N	N	↑	H.G.P. Anormal Diabète fréquent	HYPERLIPÉMIE ENDOGÈNE FORME INDUITE PAR LES HYDRATES DE CARBONE EXCÈS DE PRÉ BÉTA LIPOPROTÉINES
FORME MAL INDIVIDUALISÉE HYPERLIPÉMIE ASSOCIÉE A OBÉSITÉ ANOMALIES GLUCIDIQUES	chylo β pré β		 Lactescent	↑	↑	↑	N	↑	diabète fréquent	FORME ASSOCIANT HYPERCHYLOMICRONÉMIE ET EXCÈS DE PRÉ BÉTA LIPOPROTÉINES
HYPERLIPÉMIES CHEZ LES ALCOOLIQUES	NON PRÉCISÉ		 Trouble ou lactescent	↑	↑	N	N	N	Sur N	HYPERLIPÉMIE DÉPENDANTE DE L'ALCOOL

VARIABILITÉ EN FONCTION
DE L'INGESTION D'ALCOOL

A G E E T S E X E

Toutes les études concernant les cardiopathies par athérosclérose coronarienne concordent pour ces deux facteurs :

- dans les 2 sexes l'incidence **croît avec l'âge**
- à âge égal la fréquence est plus élevée chez l'homme que chez la femme
- chez la femme, la hausse de fréquence est plus tardive que chez l'homme (10)

Par ailleurs, les artériopathies des membres inférieurs sont prédominantes dans le sexe masculin : ceci est affirmé par tous les auteurs. Pour HOUSSET (80), cette prédominance se chiffre à 80 % des artérites. Son enquête confirme également de façon formelle la survenue élective de la maladie entre 50 et 70 ans chez l'homme ; chez la femme à un âge plus avancé, entre 60 et 80 ans. Elle montre enfin que les formes juvéniles ne s'observent pratiquement que dans le sexe masculin.

FACTEURS HORMONAUX

Le rôle du métabolisme de certaines hormones ne paraît guère discutable.

- 1°) les hormones sexuelles : nous venons de voir qu'il est banal de constater l'incidence plus faible d'athérosclérose chez la femme que chez l'homme. Mais sa fréquence augmente à la ménopause ou après ovariectomie.

Cette constatation a amené à penser depuis longtemps que les hormones sexuelles féminines protégeaient contre l'athérosclérose d'autant qu'on connaît la rareté relative de l'athérome chez les hommes en état d'**hyperœstrogénie**.

Les liens qui unissent la sécrétion œstrogénique et l'athérosclérose semblent au moins partiellement en rapport avec le métabolisme lipidique.

A l'état normal, le profil lipidique d'un sujet diffère selon son état d'imbibition œstrogénique.

Par rapport à l'homme, la femme possède des constantes lipidiques qui diffèrent par un taux de cholestérol moins élevé, un rapport cholestérol / phospholipides plus bas et une répartition du cholestérol plus grande dans les lipoprotéines. On sait aussi que chez la femme, cholestérol et lipides totaux s'élèvent au cours des années alors que diminue la sécrétion œstrogénique. Certaines études montrent en outre que l'ovariectomie bilatérale, en même temps qu'elle favorise l'apparition de l'athérosclérose s'accompagne d'une élévation de la cholestérolémie et du rapport cholestérol / phospholipides. Inversement l'amélioration ou la normalisation d'un profil lipidique perturbé peut être réalisée par l'usage des œstrogènes.

- 2°) l'hormone thyroïdienne : son rôle dans l'athérogénèse est prouvée par des arguments expérimentaux et certains animaux comme le rat et le chien résistant à l'athérome expérimental par régime enrichi en cholestérol, développent des lésions aortiques si on associe au régime un traitement antithyroïdien.

Le mécanisme d'action de l'hormone thyroïdienne paraît également étroitement lié au métabolisme lipidique. Au cours de l'hypothyroïdie,

le taux du cholestérol s'élève et cette constatation va de pair avec une athérosclérose volontiers sévère. Inversement, dans une série de 590 patients âgés de 20 à 75 ans, d'autres auteurs font état d'une moindre fréquence des lésions d'athérosclérose chez les sujets hyperthyroïdiens que chez les témoins.

- 3°) la cortico-surrénale a également été incriminée

- 4°) en ce qui concerne la pilule anticonceptionnelle on sait qu'elle est à l'origine de thromboses, rares il est vrai, mais certaines. Il semblerait toutefois qu'elles seraient plus veineuses qu'artérielles.

En fait, les rapports entre hormones et athérosclérose sont encore très mal connus.

Hypertension artérielle

Le rôle prédisposant de l'hypertension artérielle ressort clairement de toutes les statistiques qui signalent une hypertension significative dans 25 à 50 % des cas d'infarctus du myocarde et parfois plus⁹.

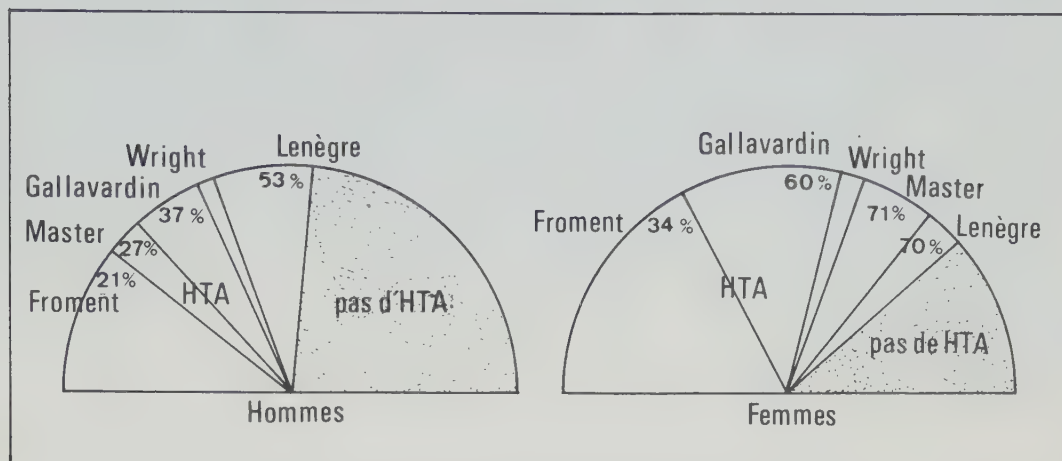


FIG. 7 FRÉQUENCE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE, SELON LE SEXE
Toutes les statistiques françaises et étrangères démontrent que l'hypertension artérielle est une fois et demie à trois fois plus fréquente chez la femme atteinte d'infarctus myocardique que chez l'homme crédité de la maladie.

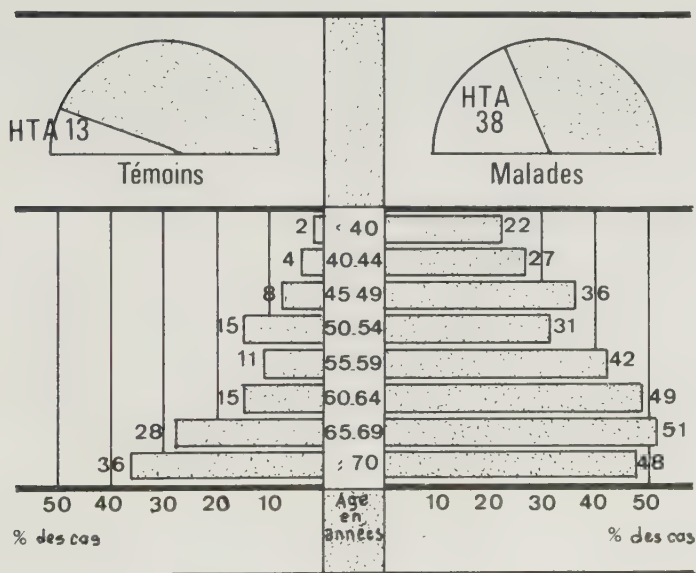


FIG. 8. PROPORTION DES CAS D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE EN FONCTION DE L'ÂGE CHEZ DES SUJETS ATTEINTS D'INFARCTUS DU MYOCARDE OU D'ANGINE DE POITRINE (MALADES) PAR RAPPORT A DES SUJETS TÉMOINS CONVENABLEMENT APPARIÉS (D'après Schwartz et coll. 1966).

Il est clair que l'incidence de l'hypertension artérielle (quoique plus grande en valeur absolue chez les sujets les plus âgés) est d'autant plus importante, par rapport aux sujets témoins du même âge, que les sujets considérés sont plus jeunes.

De même, les examens anatomiques effectués sur la population générale montrent que les artères cérébrales des sujets hypertendus présentent des lésions athéroscléreuses plus sévères et plus étendues que les artères des sujets normotendus. (32)

Chez les premiers, l'évaluation du risque de morbidité et de mortalité lié aux accidents cérébraux de l'athérosclérose est difficile à établir en raison du manque de séries complètes. Toutefois, il semblerait que ce soit de l'ordre de 25 % à 40 % (46) L'infarctus cérébral représenterait de 30 à 40 % des décès.

Des constatations analogues sont rapportées en ce qui concerne les artériopathies des membres inférieurs. Une vaste enquête montre que parmi 141 malades atteints d'artérite, 31 % sont hypertendus contre 13 % dans le lot témoin.

JUERGENS (87) trouve que 25 % de ses artéritiques ont une T.A supérieure à 16 de maxima et 9 de minima contre 9 % pour les témoins. Pour cet auteur, il semblerait que chez ces malades, l'H.T.A. ne puisse être considérée comme un facteur d'accélération fréquent du processus pathologique, contrairement aux coronarites ou aux vasculopathies cérébrales.

De quelles façons l'H.T.A. agit-elle au niveau des coronaires ? De nombreuses hypothèses ont été avancées. Nous n'en retiendrons que trois :

- 1°) l'hypertrophie ventriculaire gauche secondaire à l'H.T.A empêcherait un bon remplissage des coronaires au temps diastolique.

- 2°) l'H.T.A augmenterait les besoins en oxygène du myocarde.

- 3°) l'H.T.A pourrait modifier la nutrition de l'artère. On admet en effet que les grosses artères se nourrissent :

- par les vasa vasorum

- par imbibition à partir de la lumière : ce deuxième mécanisme favoriserait les dépôts de cholestérol.

P O I D S

Des statistiques faites par des compagnies d'assurance sur la vie (51) et des statistiques d'autopsie ont établi indirectement que l'obésité prédispose à une athérosclérose mortelle : les obèses connaîtraient un risque de mortalité par coronarite de 40 % supérieur au risque standard.

Au contraire, GERTLER et collaborateurs (opus cité) trouvent que les coronarites ne sont pas plus fréquentes chez de jeunes obèses que chez des non-obèses du même âge et même milieu social ; pour FABER et LUND (57) l'obésité n'a pas d'influence sur le développement de l'athérosclérose si on tient compte de l'influence de l'hypertension (10)

Mais BARAGAN et LENE GRE (10) constatent une proportion d'obèses dans les deux sexes significativement plus élevée chez les athéroscléreux.

Cf Figure I page 37

Cependant à cholestérolémie égale, le pourcentage des obèses chez les athéroscléreux n'est significativement supérieur que chez la femme. Chez l'homme, l'association obésité-athérosclérose disparaît sauf peut-être en cas de diabète associé.

Cf Figure II page 37

FIGURE 1

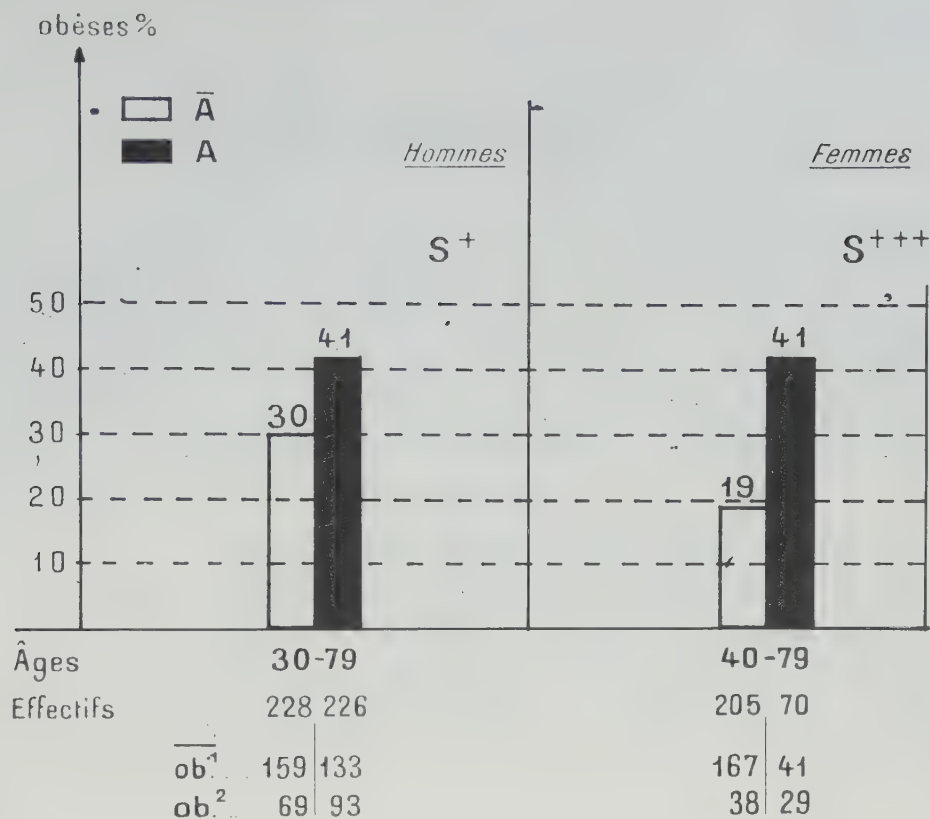


FIG. 3. — Pourcentage des obèses chez les athéroscléreux et les non-athéroscléreux.
2. Ob = obèses; 1. Ob¹ = non-obèses.

FIGURE 2

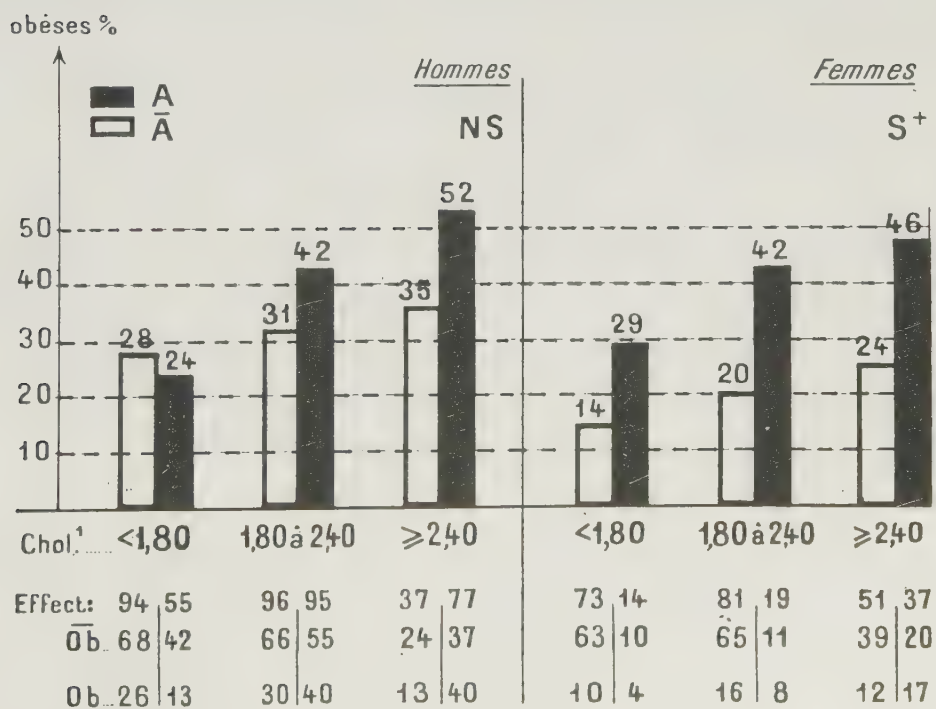


FIG. 4. — Pourcentage des obèses chez les athéroscléreux et les non-athéroscléreux, à égalité de cholestérolémie.

1. chol. = cholestérolémie moyenne.

ATHEROSCLEROSE et REGIME

- 1°) la quantité de graisse ingérée a été rapportée au taux de cholestérol sanguin ou de lipoprotéines

- 2°) l'incidence de coronarite probablement due à l'athérosclérose a été rapportée à l'ingestion de cholestérol dans divers groupes ethniques de régions géographiques différentes ou vivant sous des conditions économique-politiques différentes (125)

Bien que dans la plupart des études soient incriminées les graisses alimentaires et de grosses prises de sucre simple, d'autres ont mis en cause les protéines (11) et les hydrates de carbone (1). YUDKIN et collaborateurs (145) analysèrent la diététique de 70 hommes de 45 à 66 ans : 20 à moins de 3 semaines d'un infarctus myocardique, 25 présentant une lésion vasculaire athéromateuse, 25 témoins. La moyenne de l'ingestion de sucre était de 132 grammes pour ceux ayant fait un infarctus, 141 grammes pour les seconds, 77 pour les témoins. Ce qui suggère que toute corrélation entre changements diététiques et hausse de l'incidence de coronarite clinique doit être rapportée à une ingestion de sucre accrue et non des graisses saturées (144).

- Ingestion de cholestérol et cholestérol sanguin :

Nombre d'études prouvent que l'ingestion de cholestérol seul peut avoir un effet important sur les lipides sanguins.

Ainsi HEGSTED et collaborateurs (74) trouvent qu'une relation linéaire existe entre l'ingestion de cholestérol et le taux de cholestérol sanguin, CONNOR (38) qu'un régime dépourvu de cholestérol entraîne une baisse de 38 mg/100 ml même quand le régime comporte d'assez grosses quantités de graisses saturées.

- Ingestion de graisses et cholestérol sanguin :

Il apparait actuellement que l'ingestion de graisses plus que celle de cholestérol exerce une forte influence sur le taux de cholestérol. Des études à court terme ont montré une chute non négligeable du cholestérol suivant une diminution de l'ingestion de graisses alimentaires. (21)

WALKER et LAWRY (139) notent qu'une diminution de poids due à une moindre prise de calories s'accompagne d'une baisse du taux de cholestérol sanguin ; ANDERSON et KEYS (6) notent de la même façon la hausse du taux de cholestérol par ingestion excessive de calories.

Un passage brusque d'un régime riche en graisses à un régime pauvre provoque (47) une augmentation des triglycérides sanguins avec une baisse du cholestérol mais, après plusieurs mois les triglycérides diminuent aussi.

- Ingestion de graisses et athérosclérose :

Parallèlement la fréquence de l'athérosclérose semble en rapport avec l'ingestion de graisse.

Observant les habitudes alimentaires dans divers pays et sous divers climats, beaucoup ont montré un pourcentage d'athérosclérose croissant avec un régime plus riche en graisses (133) (124).

Ainsi en Allemagne après la première guerre mondiale (8), en Norvège et d'autres pays d'Europe après la seconde guerre mondiale, la mortalité par athérosclérose clinique régressa notablement, probablement du fait d'une alimentation maigre en graisses et cholestérol. Elle remonta d'ailleurs rapidement avec la reprise d'une alimentation plus riche.

De même, quand les juifs du Yemen, où leur régime était pauvre en graisses et les cas de coronarites rares, émigrèrent en Israël, où leur régime s'enrichit, leur cholestérol sanguin augmenta et le taux de coronarites s'accrut de façon significative (36)

DIABETE

(119) (120) La haute incidence des maladies cardiovasculaires chez les diabétiques est connue depuis longtemps et est devenue plus importante depuis que les complications aiguës du diabète (acidocétose et infection notamment) ont été vaincues. Si l'espoir de vie augmente, les maladies cardiovasculaires représentent maintenant la complication majeure du diabète (52) (40). En 1914, 17 % seulement des diabétiques décédaient de maladie cardiovasculaire. En 1957, 77 % !

A coté des lésions capillaires bien connues, les complications vasculaires comprennent les maladies obstructives athéroscléreuses coronarienne et périphérique, et les maladies vasculocérébrales. Cette incidence et sévérité accrues de l'athérosclérose coronarienne chez les diabétiques hospitalisés contrastant avec celles des non diabétiques a été soulignée par plusieurs études après autopsie.

BRYFOGLE et BRADLEY (29) mettent en évidence 56,2 % d'athérosclérose coronarienne chez 394 diabétiques hospitalisés, de plus de 40 ans. La mortalité de cette origine chez les diabétiques de la JOSLIN Clinic passa (101) de 6,1 % pour la période 1898 à 1914, à 47,6 % pour les années 1950 à 1952 (105).

Il se dégagea par la suite que l'étendue de cette maladie était sans rapport avec la sévérité du diabète, et que les femmes souffraient à peu près des mêmes troubles que les hommes. La durée d'évolution du diabète semblait le facteur le plus important dans son développement.

Une maladie vasculaire périphérique se manifestant par une claudication intermittente ou une gangrène des membres inférieurs est aussi fréquente chez les diabétiques (23). DRY et HINES (50) observent une maladie des vaisseaux périphériques onze fois plus souvent (et survenant 10 ans plus tôt) chez les diabétiques que chez les témoins ; BELL (22) trouve une artérite oblitérante 40 fois plus souvent chez des diabétiques autopsiés de plus de 50 ans que chez des non diabétiques du même âge ; pour KRAMER et PERILSTEIN (95) enfin, une augmentation des complications du diabète touchant les vaisseaux périphériques : de 17,3 % sur 1.000 patients examinés de 1921 à 1930, à 58,6 % sur 600 patients examinés de 1953 à 1956, la progression est nette.

La maladie vasculocérébrale au contraire, n'est pas aussi nettement associée au diabète.

Si on remarque que sa fréquence est accrue chez les diabétiques (102) il ne s'agit pas là de constatation courante.

En opposition avec l'attention portée à la maladie vasculaire dans les diabètes patents, on n'a accordé que peu d'importance à son corollaire , à savoir la présence d'anomalies du métabolisme des hydrates de carbone dans la maladie vasculaire.

Or 10 patients sur 14 examinés, atteints d'un infarctus du myocarde (1945; GOLDBERGER - ALESIO et WOLL) (71) présentent des anomalies dans le test de tolérance au glucose. Depuis, la fréquence des anomalies du métabolisme glucidique chez les athéroscléreux, principalement les coronariens, a été constatée par de nombreux auteurs.

Ainsi, dans la série de WAHLBERG (138) : 46 % de "non diabétiques" athéroscléreux ont un test de tolérance au glucose anormal contre 10 % pour une population témoin, ou encore sur une série de 55 patients assez jeunes avec une athérosclérose coronarienne étudiée par cinécoronarographie, 13 ont un diabète et 21 des 42 restant, des tests anormaux (75)

D'après VALLANCE-OWEN et ASHTON (136), 19 sur 28 sujets atteints d'infarctus du myocarde montrent un antagonisme à l'insuline contre seulement 6 des 28 sujets témoins appariés par sexe et par âge.

Pour HINES et BARKER (78), 20 % des sujets présentant une **artérite** des membres inférieurs ont un test de tolérance au glucose positif. BARTELS et RULLO (13) trouvent ce test positif ou limite chez près de 50 % de leurs 100 malades. WESSLER et SILBERG (140) enfin, étant donnée la proportion dénoncée de diabétiques parmi leurs patients, en concluent qu'un test de tolérance au glucose est essentiel pour une évaluation clinique correcte.

Devant la banalité du diabète dans l'athérosclérose, on se doit de constater qu'il convient d'orienter les études vers la recherche systématique des anomalies latentes, et des antécédents familiaux.

GOUTTE ET HYPERURICEMIE

(35) L'opinion des auteurs anciens est que les gouteux sont très exposés aux manifestations de l'athérosclérose artérielle. C'est ce qu'affirment :

- HUCHARD : "la goutte est aux artères ce que le rhumatisme est au coeur" ;

- LANCEREAUX : "la goutte conduit inmanquablement à l'athérosclérose" ;

- et bien d'autres encore tels que : MOORE et DAVIS, OSLER, MINKOWSKI, FUTCHER.

Malheureusement, la définition souvent assez large de la goutte adoptée par les auteurs anciens, ôte beaucoup de crédit à leurs affirmations sur ce point.

Cependant, parmi les auteurs modernes qui utilisent des critères de la goutte plus sévères, certains sont du même avis que leurs anciens.

Pour TALBOTT, COPEMAN, MUSTARD, WEISS et SEGALOFF, les gouteux sont en effet particulièrement enclins à l'athérosclérose artérielle.

D'autres auteurs, comme MUGLER, ont une opinion plus nuancée ; tandis que l'expérience de certains (PAILLARD et FAUVERT, RUBENS-DUVAL et collab. , RUIZ-MORENO) est en contradiction avec l'opinion générale (9) (12).

MUGLER a l'impression que les gouteux sont plus exposés que les non gouteux au ramollissement cérébral et à l'infarctus du myocarde. En revanche il estime que l'artérite des membres inférieurs est très rare chez les gouteux.

GERTLER et collab. (64) furent parmi les premiers à entrevoir les relations entre coronarites et hyperuricémie sans manifestations tophacées : sur 92 hommes qui avaient eu un infarctus du myocarde avant 40 ans, 24 % avaient un taux d'acide urique supérieur à 60 mg/litre, cependant que 6% seulement des témoins appariés et 6 % de témoins choisis au hasard avaient des taux semblables.

BOURDE et collab. (87) comparent 86 artéritiques et 86 témoins prélevés par tirage au sort dans le personnel d'une grande administration : ils trouvent que 60 malades sur 86 (69,8 %) ont une uricémie

supérieure à 60 mg, contre 25 témoins sur 86 (29 %) et que 34 malades sur 86 (39,6 %) ont une uricémie supérieure à 70 mg/litre, contre 8 témoins sur 86 (9,3 %).

Par conséquent, il existe une association significative entre goutte et maladie cardiovasculaire (106).

PROFIL MORPHOLOGIQUE

Les études du morphotype ont montré que les individus du type appelé "mésomorphique", c'est à dire avec prédominance de "caractères mâles, musclés, trappus" sont le plus aptes à développer une athérosclérose coronaire sous forme d'infarctus du myocarde, avant 40 ans (64).

Les observations de JOUVE, VAGUE et MANGUIN (86) corroborent ce fait. Que ce soit par la prise en compte des caractères morphologiques ou par le calcul du coefficient de différenciation masculine, les auteurs constatent que les sujets atteints de cardipathie artérielle ou d'artérite des membres inférieurs présentent en moyenne une orientation endroïde accusée. Chez l'homme, cela est particulièrement net dans les cas examinés avant la cinquantaine. Chez la femme, c'est plus caractéristique encore.

C I G A R E T T E S

On sait depuis longtemps déjà qu'il existe une relation entre le fait de fumer et coronarite. Parmi ceux dont le décès n'est pas du à une coronarite, une athérosclérose coronarienne est plus fréquente et plus sévère chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (129) (130)

Tous éléments confirmés par JOUVE et collab. (85) Il existe une relation entre les maladies cardiovasculaires et la quantité de cigarettes fumées, et surtout entre ces maladies et la quantité de fumée inhalée.

Par contre, ils ne parviennent pas à mettre en évidence une différence statistiquement significative entre fumeurs de pipes ou de cigares et non-fumeurs.

Sur leur série de 478 artéritiques de sexe masculin JUERGENSEN et collab. (87) relèvent seulement 2,5 % de non-fumeurs, chiffre impressionnant s'il en est.

Nous n'insisterons pas plus sur ce facteur maintenant bien exploré.

Certes les études rétrospectives ont donné nombre de renseignements : leur liste n'est d'ailleurs pas close. Nous avons tenté ici d'en donner une synthèse sommaire.

Une deuxième manière d'aborder le problème de l'athérosclérose est celle de l'épidémiologiste, c'est à dire sous l'angle prospectif.

C'est ce que nous nous proposons maintenant.

LES ETUDES PROSPECTIVES

I N T R O D U C T I O N

De l'épidémiologie de la maladie athéromateuse, presque rien n'était connu jusqu'à il y a une trentaine d'années. Sa connaissance très fragmentaire reposait soit sur des études statistiques de mortalité, qui dans l'investigation de ces maladies de longue durée ne sont souvent pas très révélatrices, soit sur des études cliniques, qui ont le désavantage, pour l'épidémiologiste, de n'être fondées que sur l'examen de ceux qui sont déjà atteints. En somme, ce qui est nécessaire c'est l'étude épidémiologique de ces maladies sur des échantillons représentatifs comprenant à la fois malades et bien portants comme on les trouve dans la population.

Ainsi, si HIPPOCRATE et les médecins ou philosophes d'alors édictaient des prescriptions qu'on pourrait fort bien qualifier de médecine préventive : "Mener une vie régulière, respirer l'air frais et pur, se baigner, et surtout se livrer tous les jours aux exercices du corps"; si HUFELAND (82), premier médecin du roi de Prusse, décrivait en 1798 des nuisances telles :

- la tension exagérée des "forces intellectuelles"
- les excès dans le boire et le manger
- le chagrin, l'humeur noire
- les décès précoces et brutaux survenus chez les ascendants

et collatéraux

si lui aussi notait l'intérêt de connaître ces facteurs pour mieux envisager leur "prévention" (il utilisait déjà le terme !), il ne s'agissait en fait pour ces auteurs et leurs successeurs que de "prolonger le cours de la vie" sans références particulières à l'appareil cardio-vasculaire.

Il faut véritablement attendre 1926, quand Sir James Mackenzie (103), l'un des grands pionniers de la cardiologie, commença (il y a maintenant plus de 50 ans), ce qui devait être la première étude scientifique à long terme de la maladie cardiovasculaire sur la population totale de la ville de St-ANDREWS, en Ecosse. En raison de sa retraite quelques années après le début de l'enquête, celle-ci ne fut jamais terminée, et, depuis cette époque il n'y eut pas d'autres tentatives sur une grande population représentative durant un temps suffisamment long.

Ce, jusqu'aux études systématiques et sérieuses entreprises peu après la fin de la guerre par des organismes tels des Compagnies d'assu-

rance sur la vie (comme la Metropolitan Life Insurance), l'U.S Public Health Service, l'American Heart Association. Ces études épidémiologiques longitudinales imposent un certain nombre de conditions :

- 1°) un échantillon de population de taille appropriée, qui puisse être gardé sous surveillance (sans que celle-ci ne soit faussée par des abandons excessifs) pendant une longue période ;
- 2°) une estimation de l'incidence attendue du développement de la maladie dans la population ;
- 3°) des hypothèses à vérifier ;
- 4°) des observations planifiées et des mesures déterminées dans une large mesure par ces hypothèses ;
- 5°) une appréciation de l'importance du risque supposé associé à la caractéristique étudiée ;
- 6°) une procédure d'examen capable de détecter la maladie en question de manière constante ;
- 7°) une équipe compétente attachée à l'étude pour toute sa durée, afin d'en assurer la cohérence et l'uniformité.

De telles études eurent lieu :

- dans le Minnesota (A. KEYS et collab.) (93) (93a) (93b)
- à Framingham (W.B. KANNEL et T.R. DAWBER) (42) (42a) (43) (44) (45) (88) (89) (89a)
- à Los Angeles (53) (53a) (56) (84a)
- Albany (J.T DOYLE) (48) (49)
- Tecumseh dans le Michigan (F.H. EPSTEIN) (53) (53a) (56) (84a)
- à Chicago (PAUL O. et collab.) (120a)
- Boston (GERTLER MM.) (66) (67)

Voici toutefois, brièvement exposées, les méthodes utilisées dans l'enquête menée par DAWBER - KANNEL à Framingham, ville de 28.000 habitants du Massachussets.

D'un échantillonnage choisi au hasard parmi 3074 hommes et 3433 femmes de 30 à 62 ans, il fut possible d'obtenir la coopération effective de 70 % d'entre eux environ, soit 4469 (auxquels s'ajoutèrent 740 volontaires de la même classe d'âge). Après exclusion des sujets qui présentaient une quelconque manifestation de coronarite ou de maladie vasculaire-cérébrale à l'examen initial, on entreprit l'étude de 5127

individus présumés sains. Ce groupe, à partir de 1949, fut examiné en principe tous les deux ans, pour déterminer en quoi les personnes qui développèrent la maladie différaient de celles qui restèrent indemnes.

De multiples facteurs plus ou moins intriqués furent ainsi mis en évidence qui étaient associés à un risque accru de développement d'une maladie cardio-vasculaire.

Plusieurs remarques s'imposent pour ces études longitudinales portant sur de longues périodes et d'importants échantillons de population.

- 1°) les diverses études suscitées ont concerné des groupes fort différents quant :

- aux habitudes alimentaires
- au travail
- au mode de vie
- à la région habitée
- au milieu socio-professionnel.

Ceci peut expliquer en partie les divergences notées pour certains résultats.

- 2°) il faut signaler l'importance de l'interrogatoire et de l'examen clinique, ce qui pose des problèmes pratiques lorsqu'il s'agit de milliers de sujets : comme nous l'avons dit plus haut, la coopération effective des patients est indispensable, ce qui implique le "contact" médecin-malade, que nulle machine ne pourra remplacer.

- 3°) les examens biologiques doivent être aussi adaptés et perfectionnés que possible, mais une limitation est imposée par leur faculté de standardisation et de reproductibilité (problèmes de temps et d'argent) car il ne faut pas oublier leur multiplicité.

- 4°) les examens nécessaires et suffisants sont impossibles à codifier actuellement, dans la mesure où l'on ne connaît pas de test idéal qui permettrait de découvrir, avec une certitude quasi absolue,

les sujets risquant un accident cardiovasculaire.

Nous allons maintenant synthétiser les résultats de ces études prospectives, en utilisant, autant que possible un plan analogue à la partie rétrospective.

:

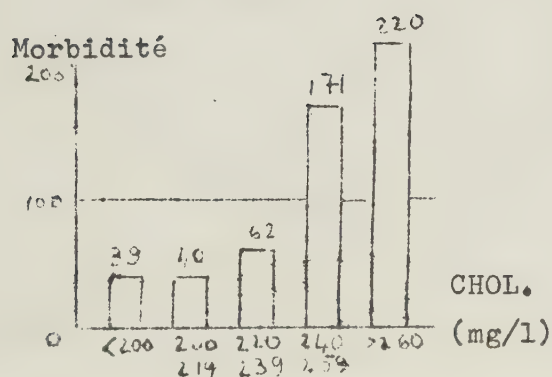
R E S U L T A T S

C H O L E S T E R O L

La détermination du taux de cholestérol se trouva être un aussi bon index pour prédire l'athérosclérose que n'importe quel autre lipide ou facteur lipidique : ainsi, à Framingham, le risque de coronarite chez les hommes jeunes était à peu près 6 fois plus fort avec un cholestérol supérieur à 260 mg/100 ml, qu'avec moins de 220 mg/100 ml.

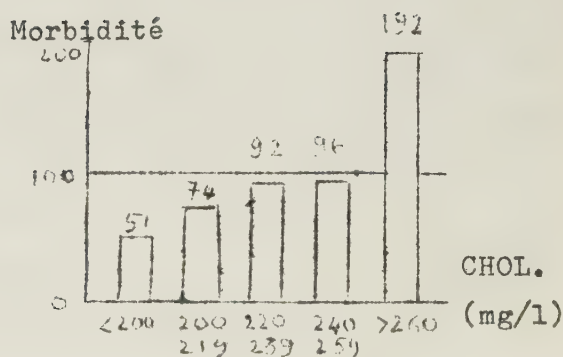
Entre 50 et 59 ans (chaque fois que nous donnerons un âge ce sera celui auquel les sujets entraient dans l'étude pour la première fois) le facteur de risque était de 3 fois supérieur avec un cholestérol supérieur à 260 mg/100 ml qu'avec moins de 220 mg/100 ml.

(Schéma ci-après)



Risque de développer une coronarite en 8 ans, en fonction du taux de cholestérol à l'entrée.

Hommes de 30 à 49 ans.



Risque de développer une coronarite en 8 ans, en fonction du taux de cholestérol à l'entrée.

Hommes de 50 à 59 ans.

Des corrélations analogues ont été établies par les autres équipes qui ont fait des études longitudinales.

Dans la série de PAUL et collab. portant sur des ouvriers des usines de CHICAGO, le cholestérol moyen des non coronariens était de 247 mg/100 ml; chez ceux qui développèrent une coronarite dans les 4 ans qui suivirent il était à 272 mg/100 ml.

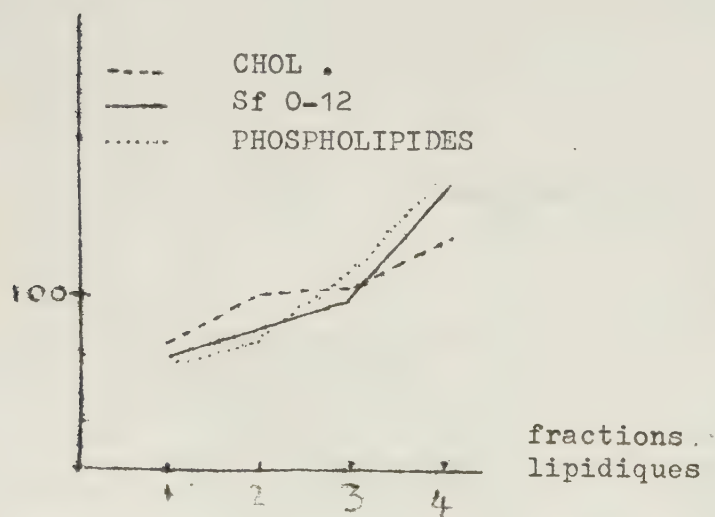
Mais presque 30 % des futurs coronariens avaient un cholestérol inférieur à 240 mg/100 ml.

Par contre, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, DAWBER, KANNEL, ne relèvent pas de différence statistiquement significative pour des niveaux de cholestérol élevés ou bas, lorsqu'ils développent une maladie vasculaire cérébrale.

Il n'y a guère que l'étude de Framingham qui s'attacha aux autres lipides : ses conclusions sont d'ailleurs assez décevantes dans la mesure où après avoir comparé cholestérol, phospholipides, lipoprotéines (dosés par la méthode de SVEDBERG) ,

(voir figures ci-dessous)

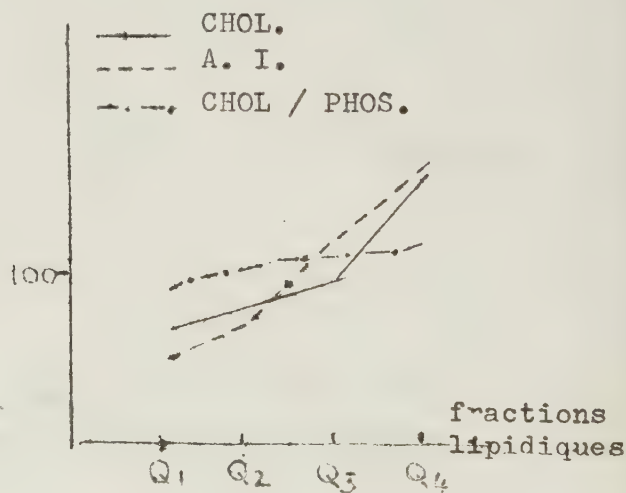
Morbidité



Risque de développer une coronarite en 10 ans, en fonction de diverses fractions lipidiques.

Hommes de 30 à 49 ans

Morbidité



Risque de développer une coronarite en 10 ans, en fonction de divers rapports lipidiques.

Hommes de 50 à 59 ans

ils statuèrent que : "en ce qui concerne les lipides presque toute l'information relative à l'estimation de voir se développer une coronarite est contenue dans la connaissance du taux de cholestérol".

La connaissance des autres lipides n'apporte pratiquement rien en faveur d'un risque accru.

HEREDITE

Depuis longtemps, les compagnies d'assurance sur la vie sont instruites de la signification des antécédents familiaux positifs. Ainsi, LEW E.A. rapporte l'expérience de 27 compagnies ayant suivi 18.000 cas pendant 18 ans. Les sujets assurés pour une prime standard dans les familles desquels on trouve 2 cas ou plus de maladie cardiovasculaire ou rénale, courent un risque de décéder de maladies cardiaques et circulatoires accru de 75 % ; et en ce qui concerne plus spécialement la coronarite, un risque accru de 80 %.

PAUL et collab. notent que s'il n'existe pas de différence significative entre les ascendants des coronariens et des non-coronariens décédés après 70 - 65 ou même 60 ans, s'il n'y a pas non plus de différence significative entre les âges de décès des mères des 2 groupes, il en existe par contre une quant aux pères : l'âge de décès des pères de non coronariens est supérieur de 3-4 ans à celui des pères de coronariens. L'âge de décès des grands-parents n'apparaît pas un facteur associé à la maladie.

EPSTEIN, par ailleurs, conclut à Tecumseh que c'est une erreur d'utiliser comme index de prédisposition génétique le résultat final, c'est-à-dire la maladie clinique manifeste et préconise de se fonder plutôt sur les anomalies biologiques sous-jacentes qu'elles soient métaboliques ou autres. Mais ce domaine est encore inexploré, malheureusement.

A G E E T S E X E

L'incidence de l'infarctus du myocarde et des thromboses vasculaires cérébrales croît nettement avec l'âge dans les 2 sexes. Cependant, alors que chez la femme l'incidence de ces deux maladies est presque identique à chaque âge, chez l'homme, les occlusions vasculaires cérébrales surviennent environ 20 ans plus tard que l'infarctus.

Par ailleurs, dans les atteintes vasculocérébrales, pas de prédominance d'un sexe sur l'autre.

- dans l'infarctus nette prédominance masculine.

A Framingham, après 6 ans d'études (1961) sur des sujets âgés de 30 à 44 ans, on constate que 13 fois plus d'hommes sont atteints. Entre 45 et 62 ans, le rapport hommes-femmes est de 2 à 1.

Il existe d'autre part une différence nette en ce qui concerne les manifestations cliniques prédominantes de coronarite suivant les sexes :

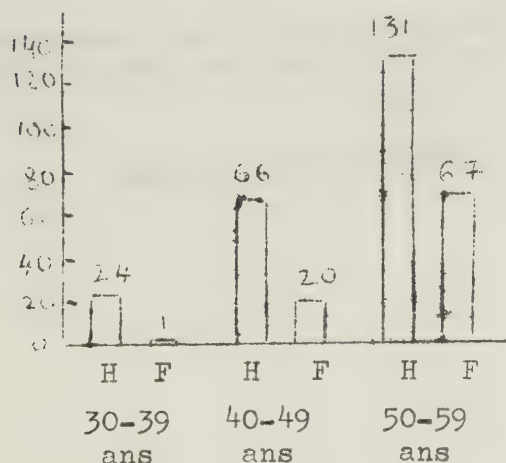
- chez la femme, il s'agit essentiellement d'angine de poitrine sans infarctus (69 %)

- chez l'homme, au contraire, ce rapport est de 30 % seulement.

Un infarctus avec ou sans angine de poitrine survient environ 2 fois plus fréquemment chez les coronariens masculins que féminins

Cf. figure.

Morbidité



Risque de développer une coronarite en 8 ans en fonction de l'âge et du sexe.

H : hommes

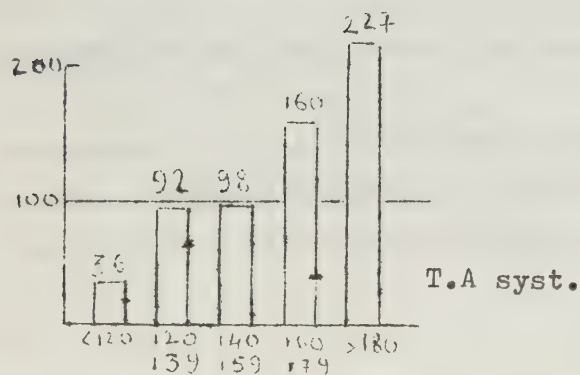
F : femmes

HYPERTENSION ARTERIELLE

Si on retrouve une H.T.A. chez 50 % des coronariens masculins et 75 % des femmes, inversement les hypertendus ont une forte incidence de coronarites.

A chaque augmentation du palier de la pression artérielle correspond une augmentation du taux de coronarites : 7 fois plus chez ceux qui ont une tension systolique supérieure à 180 mm de mercure, que chez les moins de 120 mm de Hg. (figure ci-dessous)

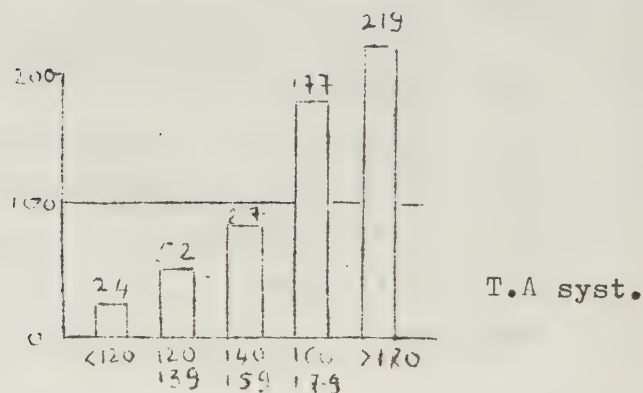
Morbidité



Risque de développer une coronarite en 8 ans, en fonction de la T.A systolique

Hommes de 30 à 59 ans

Morbidité



Risque de développer une coronarite en 8 ans, en fonction de la T.A systolique.

Femmes de 40 à 59 ans.

Un effet identique mais moins fréquent est obtenu si l'on utilise la pression diastolique à la place de la systolique. Mais comme il est plus facile et plus précis de mesurer cette dernière, il vaut mieux utiliser la maxima.

Notons que la courbe de risque n'admet pas d'asymptote : plus la pression est élevée, plus le risque est grand.

De même, l'hypertension accroît de 5 fois environ le risque d'accident vasculaire cérébral.

Cependant, GERTLER et WHITE admettent que pour un niveau donné du cholestérol le risque de coronarite ne change pas avec des niveaux croissants de pression artérielle.

Résultats largement confirmés par DAWBER comme le montre la figure page 67.

FACTORS OF RISK IN DEVELOPMENT OF HEART DISEASE

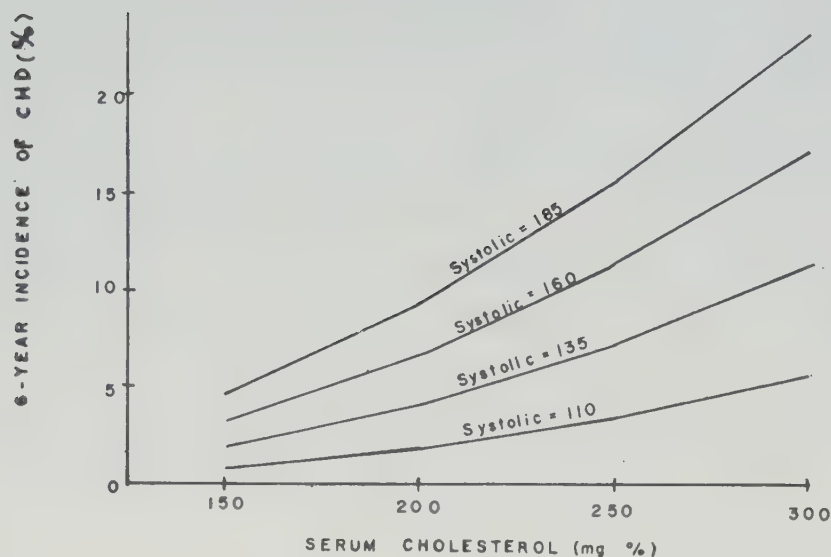


FIGURE 1. Six year incidence of coronary heart disease according to serum cholesterol levels at specified systolic blood pressures (men 45 to 62 years). These curves are based on the following assumptions: (1) The joint distribution of the logarithms of blood pressure value minus 75 and cholesterol value is bi-variate normal within both the coronary heart disease and non-coronary heart disease groups; (2) The variance-covariance matrices in the coronary heart disease and non-coronary heart disease groups are equal (14).

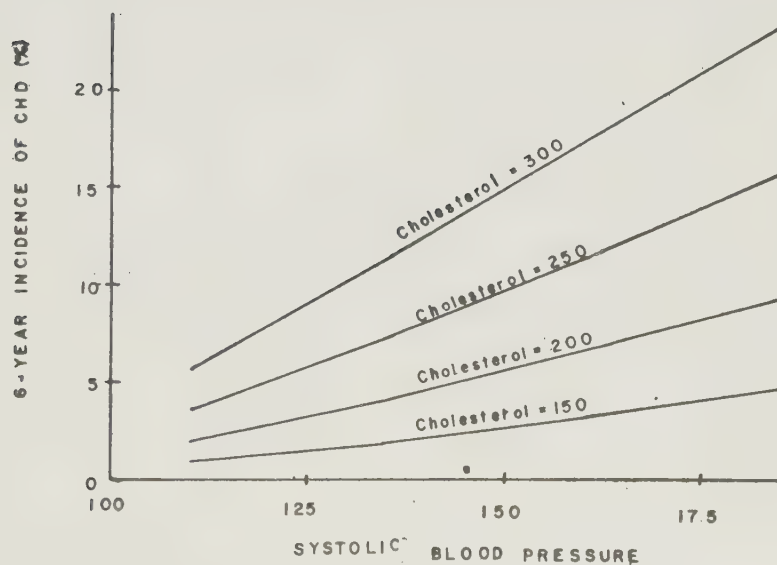


FIGURE 2. Six-year incidence of coronary heart disease according to level of systolic blood pressure at specified serum cholesterol levels (men 45 to 62 years). For explanation, see legends for Figure 1.

P O I D S

L'étude de Framingham permet également d'observer l'incidence d'un excès de poids sur la morbidité par coronarite ou maladie vasculaire cérébrale.

La population a été divisée en plusieurs classes fonction du poids relatif (où la taille intervient).

Il semblerait alors (figure ci-dessous) que seuls les sujets situés à l'extrémité la plus haute de l'échelle de poids relatif ont un risque accru.

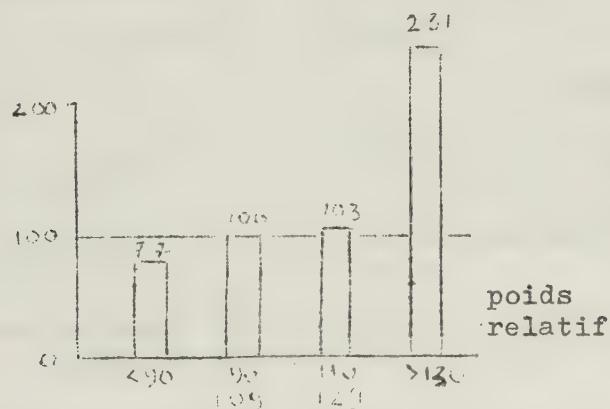
Quand les effets du cholestérol ou d'une tension élevée sont éliminés, l'effet d'un excès de poids devient alors petit.

Il se pourrait toutefois que les gros obèses aient un plus grand risque.

Si KEYS et collab. ne trouvent pas de relation significative entre épaisseur du pli cutané (c'est un moyen d'évaluer l'obésité) et incidence de coronarite, PAUL et collab. les contredisent formellement.

PAUL montre, en outre, que les coronariens seraient plutôt du type endomorphique.

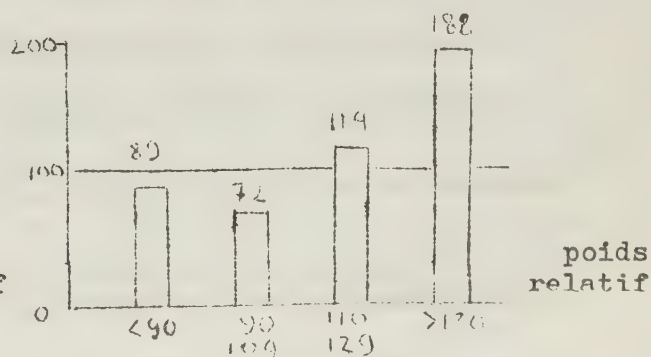
Morbidité



Risque de développer une coronarite en 8 ans, en fonction du poids relatif.

Hommes de 30 à 59 ans

Morbidité



Risque de développer une coronarite en 8 ans, en fonction du poids relatif.

Femmes de 40 à 59 ans

REGIME ET ATHEROSCLEROSE

Jusqu'à présent, en dépit des nombreuses études effectuées, on n'avait pas pu prouver que le régime qui remplace les acides gras saturés par des polyinsaturés modifiait l'incidence des maladies cardiaques ischémiques et des autres conséquences de l'athérosclérose. Parmi ces études, celle de SEYMOUR - DAYTON et collab., du service de recherche du WADSWORTH Hospital de Los Angeles, se poursuit depuis 1959. Il s'agit, là encore, d'une enquête prospective, menée en double aveugle, portant sur 422 individus soumis au régime expérimental. Voici quels sont ces deux régimes, au point de vue des acides gras :

Tableau n° 1

	Groupe témoin	Groupe expérimental
Pourcentage du total des calories ingérées provenant des graisses	40,1	38,9
Pourcentage de l'acide linoléique dans les acides gras	10,0	38,4
Cholestérol (en mg par jour)	652,7	365,4
Bêta-sistostérol (en mg par jour)	3,3	215,0
Autres stérols (en mg par jour)	3,3	48,4

Au cours des 100 mois de l'étude, le cholestérol moyen de ceux qui suivirent le régime baissa de 12,7 % par rapport aux témoins.

Voici, résumées en un tableau (N° 2), les conclusions en ce qui concerne les accidents et incidents liés à l'athérosclérose. Si la différence quant aux morts soudaines et aux infarctus du myocarde n'est pas significative entre le groupe en expérience et le groupe témoin, quand on additionne les accidents de toute nature survenus dans l'un et l'autre groupe, l'avantage est net et statistiquement significatif pour le groupe en expérience.

Tableau n° 2

	Groupe	Nombre d'accidents fatals	Nombre d'accidents non fatals	Nombre d'hommes
Infarctus du myo- carde défini par l'ECG seul	contrôle	0	4	4
	expérience	0	9	9
Infarctus d myo- carde certain	contrôle	23	24	40
	expérience	23	10	27
Mort soudaine due aux maladies car- diaques ischémi- ques	contrôle	27		27
	expérience	18		18
Embolie cérébrale	contrôle	9	16	22
	expérience	3	10	13
Rupture d'anévrisme	contrôle	5	0	5
	expérience	2	0	2
Amputation	contrôle	3	2	5
	expérience	0	7	5
Divers	contrôle	3	3	6
	expérience	2	1	1
Total	contrôle	70	49	96
	expérience	48	36	66

Pour les auteurs, un régime riche en acides gras hautement insaturés et pauvre en acides gras saturés, s'il peut d'une part abaisser le taux du cholestérol sérique, peut aussi, d'autre part, diminuer le nombre des accidents divers dus à l'athérosclérose ; mais cela surtout chez les hommes de 54 à 65 ans. Dans les tranches d'âge supérieures, en effet, la mortalité et les maladies d'autres origines que l'athérosclérose sont trop fréquentes pour permettre de distinguer statistiquement les deux groupes.

D I A B E T E

Peu de travaux prospectifs ont été dévolus à l'influence des perturbations du métabolisme glucidique sur le développement de l'athérosclérose. Il faut toutefois citer EPSTEIN et OSTRANDER (54) : en utilisant un test de tolérance au glucose simplifié ils montrent que 37,5 % des hommes et 42,1 % des femmes victimes de coronarites ont une "hyperglycémie" contre respectivement 22 et 24 % dans le reste de la population. Les auteurs concluent : lorsqu'on confronte glycémie, cholestérolémie et hypertension artérielle en bloquant chaque variable successivement il apparaît que la glycémie exerce une plus forte influence sur le taux de coronarites que les 2 autres variables.

En fait, les études ne sont qu'ébauchées.

GOUTTE ET HYPERURICEMIE

DAWBER et Collab. trouvent une augmentation du risque d'athérosclérose correspondant à l'élévation du taux d'acide urique mais seulement chez les patients qui ont une arthrite goutteuse.

Il n'y aurait, par contre, pas de relation significative entre la survenue de coronarite et une hyperuricémie isolée.

Par contre, GERTLER, GARN et LEVINE (63) notent une augmentation significative de l'uricémie chez les sujets qui vont faire un accident coronarien. KOHN et PROZAN (94) ont donc proposé l'hyperuricémie comme facteur de risque dans les maladies cardiovasculaires.

En fait, les études récentes de MYERS et EPSTEIN (114a) indiqueraient surtout une corrélation avec le poids comme du reste l'étude de l'INSERM par BEAUMONT. (14 a)

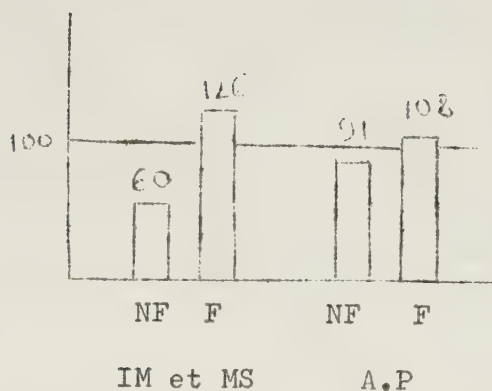
CIGARETTES

Le relativement petit nombre de non fumeurs de cigarettes par rapport aux fumeurs chez les hommes a rendu difficile une appréciation exacte de cette variable. Toutefois, les fumeurs de cigarettes auraient 2 fois plus de chances que les non fumeurs de faire un infarctus du myocarde (voir figure ci-dessous).

Par contre, il n'existe pas de différence statistiquement probante pour l'angine de poitrine des fumeurs et non fumeurs.

- les localisations vasculocérébrales, quant à elles, augmentent à peu près parallèlement au nombre de cigarettes fumées quotidiennement, surtout chez les hommes.

- bien qu'on manque encore d'études précises à ce sujet, c'est pourtant l'artérite chronique des membres inférieurs qui semble le plus en rapport avec les cigarettes : mais c'est encore impossible à chiffrer pour les épidémiologistes.



Risque de développer une coronarite en 8 ans, chez fumeurs (F) et non fumeurs (NF)

Hommes de 30 à 59 ans

I.M. infarctus du myocarde
M.S mort subite
A.P angine de poitrine

CAPACITE VITALE

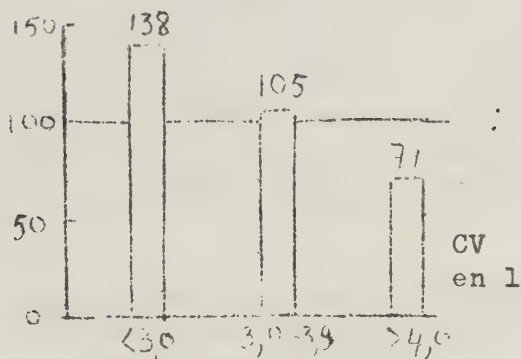
Les individus à capacité vitale basse développent plus facilement une thrombose cérébrale ou un infarctus du myocarde.

En fait, les résultats sont encore peu démonstratifs et il faudra accumuler plus de renseignements avant de pouvoir établir des relations statistiquement parlantes.

Ce qui est prouvé actuellement c'est que les sujets associant une hypertrophie ventriculaire gauche et une diminution de la capacité vitale courent un risque très grand de congestion cérébrale ; que ceux qui ont une capacité vitale inférieure à 3 litres ont deux fois plus de chances de faire une coronarite que ceux dont la capacité vitale est de 4 litres ou plus.

(schéma ci-dessous)

Morbidité



Risque de développer une coronarite en 8 ans, en fonction de la capacité vitale (CV)

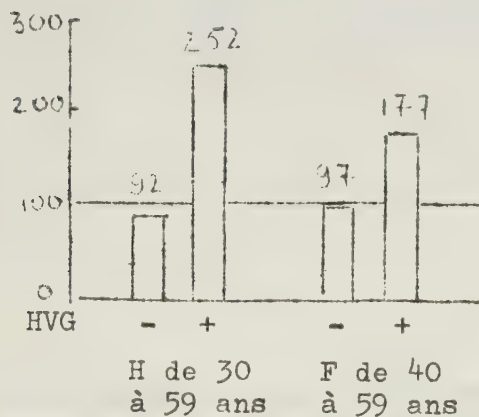
Hommes de 30 à 59 ans

HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE

DAWBER et KANNEL se sont également fort préoccupés des anomalies électriques, notamment l'H.V.G. Les sujets qui en étaient atteints développaient une coronarite beaucoup plus souvent que les témoins (près de 3 fois plus souvent chez les moins de 40 ans) (figure ci-dessous N° 1)

Mais puisque l'H.V.G est associée à l'hypertension, il est nécessaire de la comparer à divers niveaux de tension artérielle. Les individus ayant une tension élevée et une H.V.G. ont plus de 5 fois plus de chances de faire un accident coronarien que les normotensifs sans HVG. (Figure ci-dessous n° 2)

Morbidité

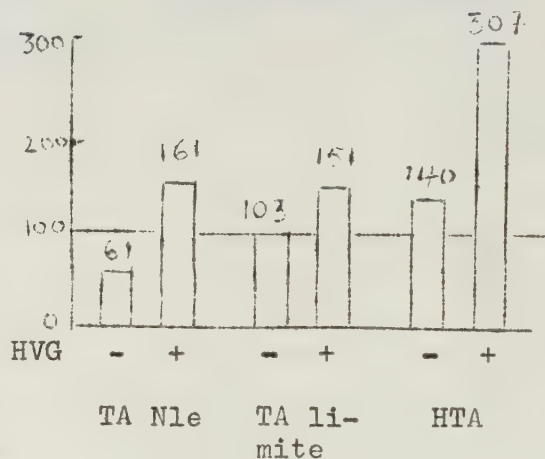


Risque de développer une coronarite en 8 ans, en fonction d'une HVG électrique, selon le sexe.

H : hommes

F : femmes

Morbidité



Risque de développer une coronarite en 8 ans, en fonction de la TA et d'une HVG électrique.

Hommes de 30 à 59 ans

FACTEURS DIVERS

Nous mentionnerons :

- l'activité physique ()

KEYS et BLACKBURN (93 b) ont montré que la coronarite croissait avec le degré de sédentarité.

Ainsi chez les cheminots américains, le taux de mortalité par coronarite entre 40 et 59 ans est de 5,7 ‰ pour les employés, de 3,9 ‰ pour les aiguilleurs et 2,8 ‰ pour les contrôleurs, taux qui sont proportionnels à l'activité physique au travail (135 a).

De même, MORRIS et collab. (110a) établissent une relation significative sédentarité-coronarite en étudiant les différences entre receveurs et conducteurs de bus londoniens, entre employés aux guichets des postes et facteurs ; la plus haute incidence de coronarite survenant chez les moins actifs.

- les stress et l'habitus psychologique des individus

L'influence de ces facteurs sera seulement soulignée en signalant que l'incidence de coronarite est 3 fois plus forte chez les médecins généralistes ou anesthésistes, que chez les dermatologues ou internistes (125a) qui ne connaissent pas d'urgences.

Cependant, sur le plan épidémiologique, il est difficile d'entirer des conclusions valables étant donné le nombre d'éléments à prendre en compte.

- disons enfin,

* que si PAUL et collab. (120a) ont trouvé au cours de leur étude une incidence de coronarite chez les consommateurs de café en grosses quantités supérieure de 80 % par rapport aux témoins

* que si les facteurs hormonaux commencent à être mieux connus

* que si des statistiques existent pour l'alcool mais divergent (suivant que la cirrhose du foie est ou non pris en compte)

les connaissances que l'on a de ces divers éléments sont encore dans les limbes du point de vue épidémiologique.

ELECTROCARDIOGRAMME D'EFFORT

Il semble actuellement qu'aucun examen visant à déterminer la propension d'un sujet à faire une maladie cardiovasculaire ne puisse se passer de l'E.C.G d'effort.

L'E.C.G d'effort (ou test de MASTER) fut préconisé entre 1925 et 1929 à l'Université de Médecine CORNELL, New York, N-Y, comme un moyen simple de dépister une insuffisance coronarienne potentielle.

- TECHNIQUE

Nous nous contenterons de rappeler brièvement les modalités techniques du test :

- prendre certaines précautions (surveillance du patient tout au long de l'effort, suspendre l'effort si survient une gêne thoracique : la prise de TRINITRINE et le repos absolu en décubitus est alors indispensable. Il faut également avoir sous la main une bouteille d'oxygène et des analeptiques).

- on se sert habituellement d'un escalier à 2 marches, hautes chacune de 22,8 centimètres.

- le sujet monte et descend cet escalier 18 fois en 90 secondes : c'est le two-step stairs de Master qui a l'avantage d'être simple et bien standardisé.

- au préalable faire un ECG de repos.

- après l'effort ne pas perdre de temps et commencer aussitôt l'enregistrement sur plusieurs dérivations à la fois (périphériques et précordiales gauches) ce qui impose que les électrodes soient fixées au préalable et l'appareil en état de marche.

Master propose même l'enregistrement en cours d'effort par radiotélémetre : 2 électrodes (placées en V5 et V5 R étant reliées à un petit émetteur à modulation de fréquence. Le signal émis est reçu sur un poste F.M. et converti sous forme d'E.C.G). En fait, maintenant la bicyclette ergométrique permet l'enregistrement sans télémetrie, et pendant l'effort.

Si l'E.C.G est anormal il est alors enregistré toutes les deux minutes jusqu'à normalisation du tracé.

- notons que pour sensibiliser la méthode on peut utiliser un double test d'effort.

2 - RESULTATS ATTENDUS:

Voici la codification des diverses anomalies qui peuvent être observées :

- * Epreuve négative (ou normale)
 - + aucune modification par rapport au repos
- * Epreuve atypique :
 - + essentiellement retour partiel à la normale d'un tracé comportant au repos des troubles de la repolarisation ventriculaire.
- * Epreuve douteuse :
 - + sous décalage du point J inférieur à 2 mm et segment ST ascensionné.
 - + aplatissement de l'onde T
 - + perturbations du rythme : tachycardie, extrasystoles.
- * Epreuve positive :
 - + les tracés comportent une modification importante du segment ST et de l'onde T.
 - + sous décalage du point J de 1 mm ou plus avec segment ST horizontal ou descendant.
 - + sous décalage du point J de 2 mm ou plus avec segment ST ascendant.
 - + onde T devenant nettement négative après effort.

3 - RESULTATS DES ETUDES PROSPECTIVES :

Un certain nombre d'études entreprises dans l'armée américaine ou par les compagnies d'assurance montrent que, dans un lot de population non sélectionnée et indemne de toute affection cliniquement décelable, l'épreuve d'effort révèle des réponses de type ischémique dans 2 à 4 % des cas (23 cas sur 756, dans une étude de BRODY) (28a) 31 cas sur 600 dans une étude de RUMBALL (124a), 145 cas sur 1.000 dans une étude de MATTINGLY (107a)).

L'intérêt est de savoir quelle valeur pronostique il faut donner un test d'effort positif.

Certains auteurs ont pu suivre pendant 10 ans des sujets qui avaient un E.C.G d'effort positif. 16 sur les 23 cas de BRODY développent une insuffisance coronarienne dans un délai moyen de quatre ans, dont 6 infarctus, alors que sur 161 cas de dépression du point J, 4 seulement développent une angine de poitrine. Dans l'étude de MATTINGLY sur 99 sujets ayant une réponse ischémique 60 % meurent dans un délai de 10 ans de mort subite ou d'accident coronarien. C'est dire l'intérêt de l'épreuve dans le dépistage de la maladie coronarienne **mais lorsqu'elle est positive elle correspond déjà malheureusement à un athérome avancé.**

Voici les résultats auxquels parviennent BELLETT et collab. (23a) dans l'étude prospective la plus complète sur l'E.C.G d'effort, qui ait été réalisée à ce jour : ce travail rapporte les données d'une surveillance, pendant trois ans, de 795 hommes âgés de 25 à 60 ans (moyenne 50,5 ans) réputés sains, entièrement indemnes de signes de maladie coronarienne, employés à la BELL TELEPHONE Company.

Ces sujets, qui avaient au repos un E.C.G normal ont été soumis à l'épreuve d'effort. Celle-ci a été considérée comme positive en cas d'apparition d'un tracé d'ischémie (sous décalage de RS-T) ou d'extrasystoles ventriculaires multiples.

Les contrôles opérés tous les 6 mois ont donné les résultats suivants :

- 1°) test positif chez 11,9 % des sujets, soit 95 hommes (âge moyen 53,2 ans). On a noté :

a) 93 fois un sous décalage de RS-T

b) 2 fois des salves d'extrasystoles ventriculaires.

- 2°) test négatif chez 88,1 % (age moyen 49,6 ans). Au cours des 3 ans, une cardiopathie coronarienne s'est installée chez 23 de ces 795 hommes, soit chez :

- 13 des 95 qui avaient un test positif (13,7%)

- 10 des 700 qui avaient un test négatif (1,4%).

Il y ent :

- 16 cas d'infarctus du myocarde
- 5 cas d'angine de poitrine typique
- 2 cas de mort subite, précédée d'épisodes aigus de douleur thoracique.

Ainsi, la survenue d'une cardiopathie coronarienne est à peu près 10 fois plus élevée chez ceux qui ont un test positif que chez ceux qui ont un test négatif.

Cette étude et ce test électrocardiographique mis en évidence par l'effort, prennent toute leur valeur quand on sait que 40 à 50 % des patients frappés d'un infarctus du myocarde, ou d'une mort subite, n'ont aucune manifestation clinique antérieure de maladie coronarienne.

C O N C L U S I O N

Quelles conclusions pratiques peut-on tirer de ces études prospectives ? Beaucoup ... et trop peu encore : ce pour deux raisons essentielles :

- elles sont trop peu nombreuses
- elles ne portent pas toutes encore sur un temps suffisamment long.

En fait, même à l'échelle américaine on conçoit les difficultés soulevées, ne serait-ce que du strict point de vue financier : c'est ainsi qu'on évalue à plusieurs millions de dollars les recherches menées à Framingham.

Par ailleurs, les auteurs, jusqu'à présent se sont attachés principalement aux coronarites, négligeant (ou à peu près, les autres localisations de l'athérosclérose, surtout cérébrale et périphérique.

Comment toutefois, résumer les divers travaux effectués jusqu'à présent (certains, maintenant avec un recul de 10 ans), qui cherchent à reconnaître, évaluer ou prévoir la maladie coronarienne sous toutes ses formes (infarctus du myocarde, angines de poitrine, formes électriques, cliniquement latentes d'infarctus du myocarde) :

Les facteurs de risque retenus sont essentiellement : (voir la bibliographie très complète de EPSTEIN (53a)).

- 1°) le seul taux de cholestérol est considéré comme un signe prévisionnel positif lorsqu'il est supérieur à 2,60 g/l - le risque moyen est multiplié par 2,1 par rapport aux hommes ayant un taux inférieur.

- 2°) les seuls chiffres tensionnels ont une signification prévisionnelle quand ils atteignent ou dépassent 160 mm Hg pour la pression systolique et / ou 95 mm Hg pour la pression diastolique.

Le risque est multiplié par 1,3 chez les sujets dont la tension artérielle atteint ces chiffres.

- 3°) ces critères réunis multiplient le risque de maladie coronarienne par 2,5 sur 6 ans et par 2,9 sur 8 ans (sujets de 40 à 59 ans d'âge).

Mais le risque est multiplié par 5,1 sur 5 ans pour des sujets de 30 à 39 ans.

- 4°) l'hypertrophie ventriculaire gauche électrique associée avec l'un ou l'autre, ou aux 2 critères précédents, si elle se rencontre chez moins de sujets a une valeur plus grande encore :

La présence de 2 facteurs, sur 8 ans de surveillance, multiplie le risque par 3,5 chez les sujets de 40 à 59 ans.

- 5°) le tabagisme (plus de 10 cigarettes / jour) associé à une hypercholestérolémie et une H.T.A., multiplie par 2,2 les risques d'infarctus du myocarde seul (sans inclure l'angine de poitrine, chez des hommes de 30 à 62 ans suivis pendant 8 et 10 ans)

- 6°) un excès pondéral, associé à une hypercholestérolémie et une H.T.A. multiplie par 1,3 le risque de coronarite, sur 10 ans de surveillance (sujets entre 50 et 70 ans).

- 7°) un excès pondéral, associé à une hypercholestérolémie, une H.T.A., un tabagisme, multiplie par 4,9 la fréquence de la maladie coronarienne chez ceux qui les présentaient : sujets de 40 à 59 ans suivis pendant 40 mois.

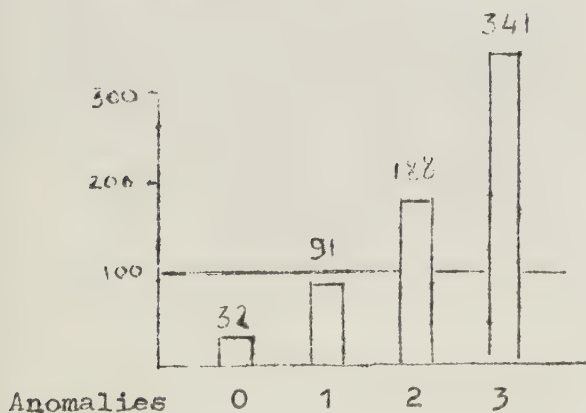
En fait, les facteurs de risque cités précédemment comparent la population "à haut risque" à toutes les personnes restantes de la population. Cette méthode de présentation donne une image trop favorable de la situation, puisque ceux qu'on appelle "à risque non élevé" ne sont pas vraiment "à bas risque". Il est donc préférable de comparer les sujets de l'éventail "à haut risque" à ceux chez qui tous les facteurs sont vraiment "à bas risque" : on trouve alors des rapports de risque qui sont en général, nettement plus élevés que précédemment. Ainsi compléterons-nous les résultats déjà donnés par les suivants en signalant que :

- ROSENMAN et collab. (123a) font entrer parmi les facteurs de risque la catégorie de personnalité et le rapport $\frac{LDL}{HDL}$ lipoprotéines.

- Mac DONOUGH et collab. (102a) considèrent la classe sociale (qui d'ailleurs n'est pas un facteur de risque en soi, mais plutôt un reflet du degré d'activité physique), comme une variable intéressante.

Auteurs	Facteurs de risque	rapport de risque
DOYLE	Cholestérol - T.A Tabac	6,9
PAUL	Cholestérol - T.A Tabac	4,1
STAMLER	Cholestérol - T.A Tabac - Poids	13,5
CHAPMAN et MASSEY	Cholestérol + T.A Poids	4,4
ROSEMAN	Type de personnalité T.A / lipoprotéines	3,0
Mac DONOUGH	Cholestérol - T.A Classe sociale	13,6
EPSTEIN	Cholestérol - T.A Hyperglycémie provoquée	5,5

Morbidité



Risque de développer une coronarite en 8 ans, en fonction d'associations d'hypercholestérolémie, HTA et excès de cigarettes.

Hommes de 30 à 59 ans.

Il n'est sans doute pas chimérique de penser qu'à la condition d'intervenir suffisamment tôt dans la vie humaine, un régime réglé, l'abstention du tabac et l'ajustement des valeurs de la pression artérielle puissent un jour s'opposer efficacement à l'édification déréglée des lésions d'athérosclérose. Dès maintenant, ces mesures rationnelles méritent d'être prises chaque fois qu'un sujet « apparemment bien portant » mais crédité d'un ou surtout plusieurs de ces « facteurs de risque » actuellement connus¹⁵ sollicite une « protection ».

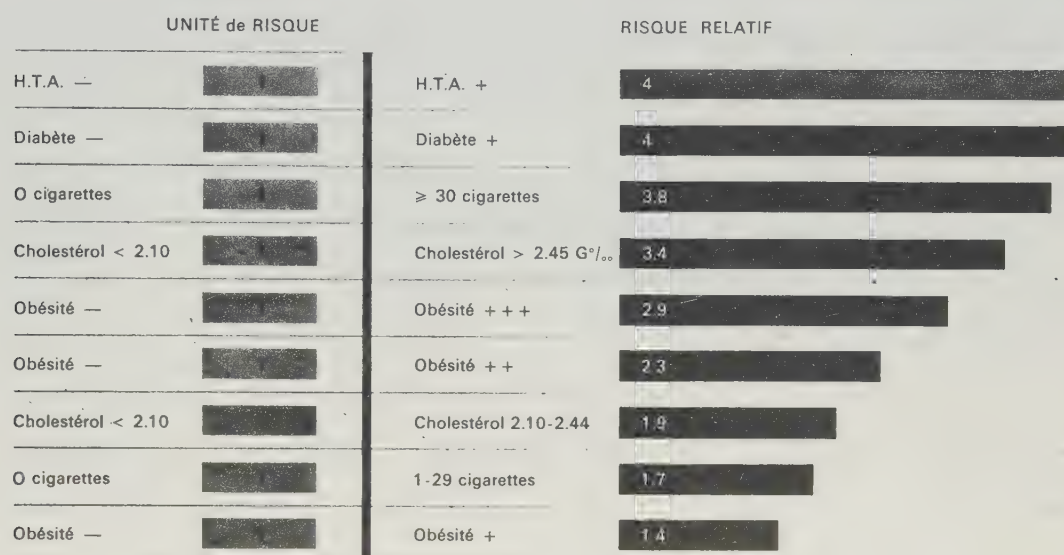


FIG. 15. LE RISQUE D'INFARCTUS DU MYOCARDE EN FONCTION DES PRINCIPAUX FACTEURS PRÉDISPOSANTS ACTUELLEMENT CONNUS

Les risques relatifs d'infarctus du myocarde en fonction des principaux facteurs prédisposants actuellement connus sont ici déduits, de façon relativement arbitraire, des statistiques de Schwartz et collaborateurs (1966) en ce qui concerne l'obésité, le tabac et l'hypertension artérielle, de Dawber et collaborateurs (Framingham Study, 1961) pour la cholestérolémie et de Root (étude anatomique) pour le diabète. Les fumeurs de cigarettes sont les sujets qui inhalent la fumée du tabac, le rôle de la fumée non inhalée

n'étant pas actuellement démontré. Le risque correspondant aux différents taux de la cholestérolémie est établi uniquement pour les hommes de 40 à 59 ans. Il faut souligner qu'il n'y a aucun seuil pathologique au rôle des différents facteurs incriminés mais qu'au contraire le risque croît régulièrement avec le degré d'obésité, l'intensité du tabagisme et les valeurs de la cholestérolémie. Il en va de même dans l'étude de Dawber pour les chiffres de la pression artérielle. De tous ces facteurs, l'obésité semble le moins

virulent car il n'apparaît que pour les sujets non hypertendus (Schwartz et collaborateurs, 1966). Les deux principaux facteurs de risque sont l'hypercholestérolémie (surtout chez les hommes) et l'hypertension artérielle (surtout chez les femmes) (Dawber et collaborateurs 1957-1961). On peut ajouter que la combinaison de plusieurs facteurs de risque augmente considérablement l'incidence de la maladie comme le montre notamment l'étude prospective de Framingham (Dawber et collaborateurs 1957-1961).

- A U T O T A L -

De tous les faits déjà rassemblés, on peut aujourd'hui conclure que la suralimentation (qui apporte un excès de calories, de graisses et de sucres) et le tabagisme interfèrent chez certains sujets "prédisposés" avec des facteurs héréditaires pour accélérer le développement de l'athérosclérose. Parmi les facteurs génétiques ou constitutionnels connus il faut ranger l'H.T.A. et les perturbations des métabolismes intermédiaires qu'entretiennent l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie et plus généralement les perturbations lipidiques (131)

Il reste en fait à trouver un examen biologique ou un facteur qui permettrait de déceler avec un pourcentage d'erreur très faible les sujets aptes à faire un accident cardiovasculaire : c'est-à-dire qu'un sujet présentant un tel test négatif aurait très peu de chance de faire la maladie.

Mais la biologie de l'homme étant ce qu'elle est, il semble peu vraisemblable qu'un examen ayant une telle puissance de prédiction soit jamais découvert.

C'est ce qui explique la nécessité, en l'absence d'un tel test, de méthodes strictes, bien standardisées.

Nous insisterons donc, une fois de plus, sur l'indispensable aspect humain de tels bilans qui ne peuvent se permettre d'être totalement désincarnés, en les réduisant par exemple à une série d'examens biologiques.

L'expérience du CIEM, dont nous allons maintenant envisager les résultats, tente de lier harmonieusement :

- aspect psychologique et humain : c'est le but d'un examen clinique soigneux et bien conduit précédé d'un interrogatoire.

- rigueur biologique.

RESULTATS de notre ENQUETE PROSPECTIVE

MENEE au C.I.E.M. (15, rue Jean Bart PARIS VIème

M A T E R I E L e t M E T H O D E S

Dans un but prospectif nous avons tenté d'exploiter les renseignements donnés par un grand centre de prévention et de diagnostic (C.I.E.M. - 15, rue Jean Bart - PARIS VIème), en ce qui concerne les maladies cardiovasculaires et les troubles liés à un E.C.G d'effort positif, ce qui n'avait pas été fait en France, jusqu'à présent, à une grande échelle.

I -

PRESENTATION SOMMAIRE DU CENTRE

A) Recrutement des adhérents :

Depuis nombre d'années fonctionnent à l'étranger des centres de diagnostic et de prévention qui établissent des bilans de santé complets. Pour mettre à la disposition de leurs adhérents ce moyen de dépistage, les deux Fédérations Patronales des Métaux et du Bâtiment de la Région Parisienne ont créé en Octobre 1961, un centre spécialisé ouvert aux chefs d'entreprise et à leurs cadres responsables : ainsi naquit le C.I.E.M. (Centre Interprofessionnel d'Etudes et d'Examens Médicaux) 15, rue Jean Bart PARIS VIème.

Très vite d'autres fédérations devaient participer à la vie du Centre. Ainsi se trouvèrent représentées bon nombre de branches professionnelles. Pour que les cadres dirigeants puissent bénéficier des services du Centre, il est nécessaire, qu'ils appartiennent à une entreprise elle-même adhérente.

Quelle est donc la population active suivie au CIEM ? Elle est constituée, comme nous l'avons vu, de cadres supérieurs de pratiquement toutes les branches commerciales et industrielles (directeurs, gérants, P.D.G, etc ...). Ceci est important car ils constituent un groupe homogène dans la mesure où presque tous sont issus du même milieu socio-professionnel, sauf, peut-être en ce qui concerne les cadres du bâtiment souvent "formés sur le tas".

Notons que la population féminine n'est que de 6 % des effectifs du CIEM : il s'agit là soit d'adhérentes à part entière, soit de femmes d'adhérents.

B) Fonctionnement du Centre :

Les bilans médicaux sont exécutés en 2 temps :

1er temps : les examens para-cliniques pratiqués systématiquement :

- E.C.G.
- Radiographie pulmonaire
- Examens de laboratoire :

usuels : + urée, glycémie, cholestérol, acide urique
 + hémogramme, vitesse de sédimentation
 + recherche de glycosurie, albuminurie
 + examen cytot bactériologique des urines.

spéciaux : + protides et lipides
 + triglycérides
 + thromboélastogramme
 + étude de la fibrinolyse

2ème temps : les examens cliniques : une consultation de Médecine Interne, immédiatement suivie d'une consultation de Cardiologie.

Sous la surveillance du cardiologue est pratiquée une étude de l'E.C.G d'effort. Ces 2 consultations successives, d'une durée de 2 heures environ, tirent les conclusions des examens paracliniques.

1°) si les examens ne décèlent pas de situation pathologique, ils seront néanmoins suivis de conseils (mode de vie - diététique - etc ...) et fixeront la fréquence des bilans à renouveler (un an après ou 2 ans après).

2°) si les examens révèlent une anomalie, il sera procédé aux examens complémentaires nécessaires : radiographies, examens de laboratoire, consultations de Gastro-Entérologie, Rhumatologie, Endocrinologie et Nutrition, Pneumo-phtisiologie).

Pour chaque bilan une synthèse est réalisée à l'intention du patient, aussi précise que possible. Elle sera complétée par une lettre adressée au médecin traitant, à la demande du consultant. En aucun cas le centre ne donnera de soins.

II - PRESENTATION DE LA POPULATION MALADE ETUDIEE

A) Notre étude prospective étant centrée sur les maladies **s**cardiovasculaires, nous avons considéré les trois groupes suivants :

GROUPE I : Ces sujets, jusqu'au premier bilan compris, étaient sains du point de vue cardiovasculaire (pas d'accident cardiovasculaire dans les antécédents). Au premier bilan leur E.C.G d'effort était normal et un bilan ultérieur a révélé sa positivation : 31 sujets étaient dans ce cas.

GROUPE II : Ces sujets étaient sains jusqu'au premier bilan et avaient un E.C.G d'effort normal. Entre le 1er bilan et un bilan ultérieur s'est déclaré un accident vasculaire clinique sous forme de : angine de poitrine (6 cas), infarctus du myocarde (6 cas), artérite des membres inférieurs (5 cas), accident vasculaire cérébral (7 cas) : 24 sujets correspondaient à ces critères.

GROUPE III : Chez ces sujets, sains jusqu'au 1er bilan, une positivation de l'E.C.G d'effort à un bilan ultérieur, a été suivie d'un accident vasculaire clinique : 11 sujets avaient présenté cette séquence dont 8 firent une angine de poitrine, 1 un infarctus du myocarde, 1 une artérite des membres inférieurs, 1 un accident vasculaire cérébral.

Les trois groupes de malades comprennent donc au total 66 individus, tous du sexe masculin.

Plusieurs remarques s'imposent ici :

- 1°) il n'a pas été possible d'étudier les sujets qui avaient une épreuve d'effort positive dès le premier bilan car nous ne pouvions préjuger depuis combien de temps il en était ainsi.

- 2°) Les inscriptions au CIEM se faisant par adhésion, chaque année a vu apparaître un nouveau lot de sujets. Entre Octobre 1961 et Décembre 1968, 4482 sujets ont passé au moins un bilan : la difficulté d'exploitation des résultats résidait donc de ce que tous les bilans ne commençaient pas la même année et que, par conséquent, tous n'avaient pas le même nombre de bilans : si les premiers inscrits en

avaient passé jusqu'à 7, les derniers n'en avaient qu'un.

Au total : les sujets des 3 groupes ont en moyenne passé 3,2 bilans avant qu'on ne leur découvre un accident clinique ou un E.C.G positif.

- 3°) Dans le but prospectif que nous nous sommes fixés nous avons uniquement considéré les résultats du premier bilan.

- 4°) Notre liste de 66 sujets ne prétend pas avoir fait le recensement absolu de tous ceux qui avaient fait un accident : il faut en effet tenir compte des difficultés dans le dépouillement des dossiers, des adhérents démissionnaires, etc ... Nous pouvons toutefois affirmer que ceux qui sont passés à travers nos filets sont certainement très peu nombreux (si tant est que cela ait pu se produire).

B) Choix des témoins et groupe témoin :

Dans la population du CIEM on élimina alors les sujets qui avaient dès le premier bilan un E.C.G d'effort positif, ceux qui avaient dans leurs antécédents un accident vasculaire clinique, ou des séquelles électriques d'un infarctus du myocarde passé inaperçu, les 66 sujets des groupes I-II-III tels que nous les avons définis précédemment, enfin les femmes.

Le problème consistait alors à trouver un échantillon représentatif de cette population : ce fut possible en appareillant à chaque sujet des 3 groupes rassemblés, des témoins du même âge ayant subi un nombre de bilans équivalent à celui que les sujets avaient passé entre le premier bilan et celui où leur accident fut révélé. Après avoir ainsi trouvé pour chaque sujet un certain nombre de témoins possibles répondant aux critères précédents on appareilla un à un sujets et témoins par tirage au sort des témoins possibles, avec une table de nombres au hasard.

Par définition, le nombre des témoins était donc égal au nombre des sujets soit 66 (désormais, chaque fois que nous parlerons de "sujets" il s'agira d'individus des groupes I-II-III).

Remarque : comme nous l'avons vu l'âge retenu pour les sujets est celui qu'ils avaient lors du premier bilan au CIEM et c'est celui qui a été retenu pour le choix des témoins.

Il peut y avoir un écart maximum de un an entre sujets et témoins : exemple un sujet de 50 ans qui a passé 4 bilans et un témoin de 50 ans qui a passé 4 bilans : il arrive que les adhérents ne reviennent pas exactement tous les ans mais avec un retard de quelques mois, ce qui explique la différence que l'on peut avoir : nous avons toutefois vérifié que cet écart ne dépassait pas un an.

C) Buts proposés :

Les questions que nous nous posions étaient les suivantes :

- 1°) Existe-t-il à l'avance (nous avons vu que le recul moyen était de 3,2 ans) des différences significatives entre malades et témoins, et les différents groupes de sujets entre eux se comportent-ils différemment les uns des autres ?

- 2°) Les bilans permettent-ils donc de déterminer à l'avance les sujets qui risquent de faire un accident vasculaire (sous forme d'E.C.G d'effort positif, d'angor, d'infarctus du myocarde, d'artérite des membres inférieurs, d'accident vasculaire cérébral) et ainsi de les mettre à l'abri ?

Pour ce faire nous avons tenu compte des éléments suivants exposés au chapitre Méthodes que nous abordons maintenant.

III - METHODES

A) Les paramètres auxquels nous nous sommes intéressés sont :

- 1°) les antécédents personnels datant de plus de 5 ans :

- obésité notée présente ou absente
- H.T.A notée présente ou absente si la T.A systolique était supérieure à 16 ou la diastolique supérieure à 9.
- goutte clinique
- diabète prouvé par hyperglycémie et glycosurie.

- 2°) les antécédents familiaux : touchant parents, grands-parents, frères et soeurs, oncles et tantes de moins de 60 ans. Ils furent notés présents ou absents pour :

- obésité
- H.T.A
- goutte
- diabète
- accident cardiovasculaire

- 3°) l'âge lors du premier bilan : distinguant 4 classes :

- sujets d'un âge égal ou inférieur à 44 ans
- sujets de 45 à 54 ans
- sujets de 55 à 64 ans
- de 65 à 70 ans.

- 4°) le poids au kilogramme près, la taille au centimètre près ce qui permet (avec la formule de Lorenz) de calculer le poids théorique idéal des sujets et de les diviser ainsi en 4 classes.

- les maigres dont le poids est inférieur de plus de 10 % au poids théorique ;

- les normaux dont le poids est compris dans l'éventail : poids théorique augmenté ou diminué de 10 %

- les lourds dont la surcharge pondérale dépasse de plus de 10 % mais de moins de 20 % le poids théorique ;
- les obèses dont le poids dépasse de plus de 20 % le poids théorique.

Mais, étant donné le très petit nombre de maigres nous avons regroupés maigres et normaux en une classe appelée : normaux.

Nous considérerons donc 3 classes de poids :

- normaux
- lourds
- obèses

- 5°) le mode de vie tenant compte de :

a) le régime alimentaire classé en :

- régime normal
- suralimentés globalement
- suralimentés à prédominance hyperglucidique
- suralimentés à prédominance hyperlipidique
- ceux à un régime quelqu'il soit : diabétique,

végétariens, etc ...).

Mais dans le traitement des informations nous n'avons tenu compte que des régimes - normal et déséquilibré - étant donné les mauvaises réponses obtenues.

b) l'alcool :

- non buveurs ou très peu
- gros buveurs avoués .. ou déterminés par

l'examen (varicosités des pommettes, trémulations, foie, etc ...)

c) le tabac : permettant de distinguer :

- ceux qui n'avaient jamais fumé
- ceux qui avaient arrêté de fumer depuis plus

de 5 ans

- ceux qui avaient arrêté de fumer depuis moins

de 5 ans et plus d'un an

- ceux qui avaient arrêté de fumer depuis moins

d'un an

- ceux qui fumaient de 0 à 10 grammes par jour.

- ceux qui fumaient de 10 à 20 grammes par jour
- ceux qui fumaient plus de 20 grammes de tabac

par jour.

Pour les calculs, nous fûmes d'ailleurs contraints de regrouper

- les 5 premières classes : les appelant arbitrairement normaux
- les 2 dernières classes : les appelant fumeurs.

d) l'activité physique : opposant :

- les sédentaires (dans leur vie quotidienne nous les voyons vraiment toujours assis (voiture, bureau, vacances, etc ...))
- à ceux qui avaient une activité physique sous quelque forme qu'elle fût (marche, tennis, vrais sportifs, etc...)

e) le surmenage : les sujets furent divisés en :

- non surmenés : soirées - week-ends libres - vacances suffisantes.
- surmenés : soirées, week-ends souvent occupés, vacances insuffisantes, ce, à des degrés divers.

f) le contexte psychique tenant compte de :

- troubles du sommeil
- soucis socio-professionnels ou familiaux
- anxiété, irritabilité

Ont été considérés comme "troubles psychiques" tous ceux qui présentaient l'une au moins de ces anomalies

- 6°) la capacité vitale mesurée au spiromètre
- 7°) la tension artérielle

- systolique considérée comme pathologique si supérieure ou égale à 16

- diastolique considérée comme pathologique si supérieure ou égale à 9.

La T.A a été notée pathologique si les 2 chiffres systolique et diastolique isolément ou ensemble étaient anormaux.

- 8°) une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) qu'elle soit clinique, radiologique ou électrique

- 9°) une E.C.G de repos et un E.C.G d'effort comportant suivant les cas un simple ou double test de Master. Pour affirmer la

positivité du test nous ne ferons que rappeler les critères déjà cités :

- sous décalage du point J de 1 mm ou plus avec segment ST horizontal ou descendant
- sous décalage du point J de 2 mm ou plus avec segment ST ascendant
- onde T devenant nettement négative après effort.

- 10°) les résultats de la biologie enfin : ont été pris en compte :

- a) -glycémie mesurée par autoanalyseur Technicon
- b) acide urique mesuré par autoanalyseur Technicon
- c) lipides totaux : dosés par la méthode de DELSAL
- d) cholestérol total dosé par autoanalyseur Technicon
- e) triglycérides dosés par la méthode de Van Handel et Zilversmit.

Les résultats de ces dosages ont été assortis d'une cotation comprise entre 1 et 8, correspondant à des taux croissants (voir tableau page 104)

En fait, nous avons été amenés à opérer des regroupements de part et d'autre d'une valeur déterminée pour chaque taux soit :

glycémie		1,04 g/litre
uricémie		69 mg/litre
lipides totaux		7,49 g/litre
cholestérol total		2,59 g/litre
triglycérides		1,69 g/litre

Bien que ces taux ne soient pas pathologiques nous avons décidé pour la commodité du traitement d'affecter aux valeurs égales ou inférieures à eux la qualité de normalité, aux valeurs supérieures la qualité d'anormalité.

B) Présentation des tests statistiques utilisés

Pour les calculs statistiques, nous nous sommes servis surtout

de 2 lois :

- loi de Student-Fisher
- loi du Khi carré (χ^2)
-

- 1°) La loi de Student-Fisher :

Elle dépend d'un paramètre t appelé "nombre de degrés de liberté". La distribution est symétrique et tend vers la distribution normale lorsque n (nombre de cas étudiés) augmente indéfiniment.

COTATION AFFECTEE AUX 5 DOSAGES BIOLOGIQUES					
Cotation	GLYCEMIE en g/l	URICEMIE en g/l	LIPEMIE en g/l	CHOLESTE- ROLEMIE en g/l	TRIGLYCE- RIDEMIE en g/l
1	0,90	.40	5,50	2	0,90
2	0,90-0,94	40-49	5,50-6,49	2-2,19	0,90-1,09
3	0,95-0,99	50-59	6,50-7,49	2,20-2,39	1,10-1,29
4	1-1,04	60-69	7,50-8,49	2,40-2,59	1,30-1,49
5	1,05-1,09	70-79	8,50-9,49	2,60-2,79	1,50-1,69
6	1,10-1,14	80-89	9,50-10,49	2,80-2,99	1,70-1,89
7	1,15	90	10,50	3	1,90

Sur les trois applications de la loi de Student nous nous sommes servis de celle ayant trait à la comparaison de 2 moyennes observées soit :

2 échantillons d'effectif n_1 et n_2 qui donnent les estimations m_1 et m_2 (moyennes) et une variance commune qui est la variance pondérée obtenue à partir des 2 variances S_1^2 et S_2^2 .

$$\text{La quantité } t = \frac{|m_1 - m_2|}{S} \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}}$$

suit une loi de Student à $t = n_1 + n_2 - 2$ degrés de liberté dans l'hypothèse où ces échantillons sont prélevés dans une même population normale, ce qui permet de tester cette hypothèse.

La signification du test se lit d'après une table à 2 entrées. Cette table donne les valeurs de la variable t ayant la probabilité "p" d'être dépassée en valeur absolue.

Cette loi a été découverte en 1908 par Gossett, statisticien anglais dont Student était le pseudonyme. La loi de Student-Fisher doit son importance aux travaux de Fisher sur la théorie des petits échantillons.

- 2°) la loi de Khi carré (χ^2) (Helmert, 1875 et K. PEARSON, 1900).

Si $n_1 \dots n_n$ sont n variables aléatoires indépendantes normalement distribuées (c'est-à-dire où $m = 0$ $S^2 = 1$), la somme de leurs carrés $\chi^2 = \sum n^2$ est distribuée en loi de χ^2 avec n degrés de liberté.

La distribution de χ^2 tend vers la loi normale lorsque le nombre d'observations augmente indéfiniment (valable à partir de 30).

Le test de χ^2 est basé sur la distribution de la variable aléatoire χ^2 . La forme du test que nous avons utilisée est le test d'adéquation de χ^2 : qui teste la qualité d'un ajustement qui est l'accord global entre une distribution observée et une distribution théorique ajustée aux observations.

Si un ensemble d'observations est réparti en k classes d'ef-

effectifs observés O_1, O_2, O_k les effectifs théoriques pour la distribution ajustée seront T_1, T_2, T_k et la quantité χ^2 sera :

$$\sum_{i=1}^k \frac{(O_i - T_i)^2}{T_i}$$

avec un nombre de degrés de libertés :

$$d d l = (l - 1) + (c - 1)$$

où l = nombre de lignes du tableau de contingence

c = nombre de colonnes du tableau de contingence.

La signification du résultat sera lue dans une table donnant les valeurs de χ^2 ayant la probabilité "p" d'être dépassées.

- 3°) Présentation des paramètres croisés et citation du test statistique employé :

Au cours de notre étude nous avons été amenés à utiliser les 2 tests précités de la façon suivante :

- les moyennes d'âge ont été testées par le t de Student. (sujets et témoins, les 3 groupes de sujets entre eux).

- les antécédents ont été croisés avec l'âge et testés par la méthode du χ^2 .

- le mode de vie et ses nuisances :

+ séparément par sujets et témoins, puis pour les 3 groupes de sujets testés par χ^2 .

+ le cumul des nuisances a été croisé successivement avec l'âge et le poids et nous avons opéré les calculs par la méthode du χ^2 .

- l'H.V.G, l'H.T.A, le cumul HVG+HTA ont été étudiés séparément pour sujets et témoins, puis pour les 3 groupes de sujets enfin, croisés avec l'âge et le poids. Nous avons utilisé ici le test du χ^2 .

- en ce qui concerné la biologie : les 5 dosages pris en

compte ont été croisés avec l'âge et avec le poids, et testés par le t de Student pour témoins et sujets séparément puis pour les 3 groupes de sujets entre eux.

- enfin, le cumul des anomalies biologiques a été croisé avec l'âge et le poids et nous avons alors opéré avec le test du χ^2 .

C'est ce que nous allons maintenant expliciter dans le chapitre suivant.

R E S U L T A T S

GENERALITES

Le dépouillement des 4482 dossiers nous a fourni un certain nombre de renseignements sur la pathologie cardiovasculaire de la population étudiée. Ainsi parmi eux, au premier bilan :

- 283 sujets avaient une épreuve positive à l'E.C.G d'effort
- 37 sujets avaient des antécédents d'infarctus du myocarde
- 68 avaient présenté ou présentaient des crises d'angine de poitrine
- 42 accusaient une artérite des membres inférieurs
- 34 enfin avaient fait un accident vasculaire cérébral
- chez 12 d'entre eux enfin, on eut la surprise de découvrir les séquelles électriques d'un infarctus du myocarde passé inaperçu.

De la population restante nous avons donc extrait 66 sujets répartis en 3 groupes (GI - GII - GIII) tels qu'ils ont été définis précédemment.

Rappelons seulement que 31 sujets appartiennent au groupe I, 24 au groupe II, 11 au groupe III et qu'il s'est écoulé en moyenne 3,2 bilans entre le premier bilan et le moment où nous avons pris connaissance de l'accident cardiovasculaire.

C'est à dire que sur les 42 sujets, GI + GIII, qui ont positif leur E.C.G d'effort après le premier bilan, 11 (GIII) soit plus de 25 % ont fait un accident clinique en un laps de temps très court. C'est donc noter une fois de plus la gravité d'un E.C.G d'effort positif, témoin d'une athérosclérose coronarienne déjà très avancée : 8 de ces 11 sujets ont fait une angine de poitrine, un, un infarctus.

A G E

Nous figurons sur le tableau de la page 113 la répartition des âges des sujets (et par conséquent des témoins puisque par définition c'est la même) et page 115 la répartition par tranche d'âge des membres actifs du CIEM au 31 Décembre 1968.

- 1°) Eu égard aux 4 classes d'âges nous distinguerons :

44 ans : 7 sujets
de 45 à 54 ans : 19 sujets
de 55 à 64 ans : 26 sujets
65 ans : 14 sujets

Nous donnons ici à titre indicatif les pourcentages de sujets de chaque classe, et les comparons à la population totale du CIEM.

	44	45 - 54	55 - 64	65
Sujets	10,6 %	27,79 %	39,4 %	21,21 %
CIEM	26,93 %	33,79 %	26,81 %	8,92 %

- 2°) Alors que la moyenne d'âge de l'ensemble de la population du CIEM est de 50,5 ans, celle de l'ensemble des sujets est de 56,18 ans (avec $S^2 = 71,92$)

- 3°) Les moyennes d'âge des groupes I - II - III sont respectivement :

Groupe I : $m = 54,55$ ans avec $S^2 = 66,04$
Groupe II : $m = 56,58$ ans avec $S^2 = 66,98$
Groupe III : $m = 59,90$ ans avec $S^2 = 91,45$

- 4°) Les moyennes d'âge des 3 groupes de sujets ont été testées à l'aide du t de Student-et ont donné les résultats suivants :

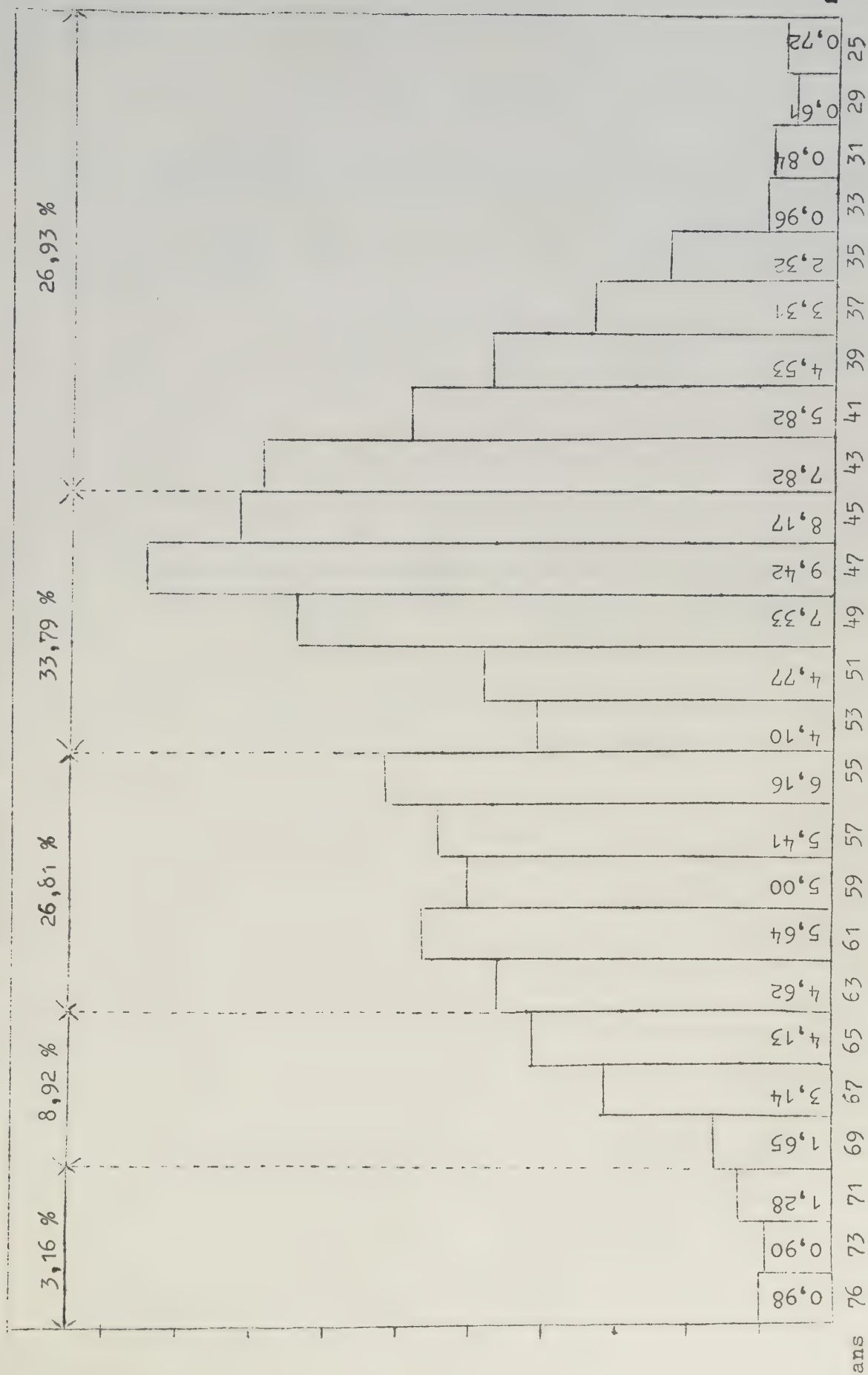
m_1 / m_2	$t = 4,7$	significatif	$p < 0,001$
m_1 / m_3	$t = 7,68$	" "	$p < 0,001$
m_2 / m_3	$t = 4,2$	" "	$p < 0,001$

Les sujets du groupe I sont donc les plus jeunes, viennent ensuite ceux du groupe II, puis ceux du groupe III qui sont nettement plus âgés.

REPARTITION des AGES des SUJETS :

AGE	G.I	G.II	G.III	TEMOINS	
28	1			1	7 sujets = 10,6%
38	1			1	
39		1		1	
42	1	1	1	3	
44	1			1	
45		1		1	19 sujets = 28,79%
46	2		1	3	
47	1			1	
48	2	1		3	
49	1\$			1	
50		2		2	
52	1	2		3	
53	1		1	2	
54	2	1		3	
55	2	3		5	26 sujets = 39,4 %
57	1			1	
59	4	1		5	
60		1		1	
61	2	1		3	
62	4			4	
63	1	1	1	3	
64		3	1	4	
65		2	2	4	14 sujets = 21,21%
66	1	1		2	
67	1		2	3	
68	1	1	2	4	
70		1		1	
	31	24	11	66	

CIIM : REPARTITION DES EFFECTIFS PAR TRANCHES D'AGE



P O I D S

- Aucune différence de comportement n'existe entre les sujets et les témoins et entre les 3 groupes de sujets (Fig. I et Fig. II)

- On peut signaler qu'ils ont tous en moyenne une augmentation pondérale comprise entre + 10 et + 20 % de leur poids théorique.

	NORMAUX	LOURDS	OBESES	
≤ 44 ans		3	4	7
45-54	6	6	7	19
55-64	11	4	11	26
≥ 65	4	3	7	14
	21	19	26	66

Fig. I poids des sujets en fonction de l'âge

$$\chi^2 = 6,11 \text{ non significatif}.$$

	NORMAUX	LOURDS	OBESES	
≤ 44 ans	1	3	3	7
45 - 54	10	5	4	19
55-- 64	6	8	12	26
≥ 65	4	3	7	14
				66

Fig. II poids des témoins en fonction de l'âge

$$\chi^2 = 7,09 \text{ non significatif}.$$

ANTECEDENTS PERSONNELS

Aucune différence n'a été retenue entre les sujets regroupés et les témoins, en ce qui concerne les antécédents connus :

- obésité
- H.T.A
- goutte
- diabète

Sujets et témoins se comportent donc de la même façon.

De même, entre les 3 groupes de sujets, il n'existe aucune différence de comportement dans le fait d'avoir au moins un antécédent ou pas du tout.

Le rôle de l'âge n'a pas été mis en évidence non plus.

Ajoutons enfin, qu'un seul sujet cumule 2 antécédents.

Tous les autres en ont soit 0 soit 1.

Le tableau suivant résume les antécédents observés pour sujets et témoins.

ANTEDECENTS POSITIFS	SUJETS	TEMOINS	
OBESITE	5	2	7
H.T.A	5	1	6
GOUTTE	6	2	8
DIABETE	3	4	7
	19	9	28

Notons seulement bien que ce ne soit pas significatif que plus de sujets que de témoins ont des antécédents.

HEREDITE

Sur les 5 critères considérés :

- obésité
- H.T.A
- goutte
- diabète
- accident cardiovasculaire

le seul pour lequel on ait pu trouver une différence statistiquement valable est le dernier : le nombre de sujets ayant une hérédité cardio-vasculaire est beaucoup plus important que le nombre de témoins dans le même cas.

$$\chi^2 = 6,36 - \text{significatif : } p < 0,01$$

Le tableau suivant résume les 5 critères :

HEREDITE POSITIVE	SUJETS	TEMOINS	χ^2	
OBESITE	16	15	0,042	= NS
H.T.A	8	6	0,3194	= NS
GOUTTE	9	7	0,2844	= NS
DIABETE	15	11	0,7660	= NS
ACC. C.V	31	17	6,3616	= S 0,01

N.S non significatif

S. significatif

Par ailleurs, aucune différence n'a été retenue entre sujets et témoins en ce qui concerne le cumul de plusieurs hérédités.

Notons toutefois que 10 sujets cumulent 3 hérédités différentes contre 2 témoins, mais aucune différence sensible pour 0,1 et 2 hérédités.

(Cf. tableau page 120)

CUMUL d'HEREDITES :

CUMUL	SUJETS	TEMOINS
0	21	27
1	23	24
2	11	12
3	10	2
4	1	1

MODE DE VIE - NUISANCES

Les nuisances ayant été considérées séparément, indépendamment de l'âge et du poids, nous avons obtenu les résultats résumés dans le tableau suivant :

NUISANCES	G.I	G.II	G.III	TOTAL SUJETS	TEMOINS	
REGIME	14	11	8	33	25	
ALCOOL	7	4	2	13	7	
TABAC	16	13	7	36	25	
SEDENTA- RITE	25	18	9	52	28	$p < 0,001$
SURMENAGE	15	10	6	31	21	
PSYCHISME	11	14	7	32	13	$0,001 > p > 0,01$

Par conséquent, sujets et témoins se comportent différemment quant à l'activité physique et aux perturbations du psychisme : les premiers sont des sédentaires, avec troubles psychiques.

Nous avons alors étudié le cumul des nuisances comparant les sujets qui présentaient 0 ou 1, 2, 3 ou 4 nuisances.

Les résultats furent croisés avec le poids et l'âge.

POIDS / NUISANCE :

Le rôle du poids n'a pu être mis en évidence sur le cumul des nuisances, chez sujets et témoins séparément. Par contre, si l'on ne tient pas compte de l'âge :

1°) chez sujets et témoins de poids normal une différence dans la répartition du cumul des nuisances a été mise en évidence : trop de sujets cumulent 3 ou 4 nuisances (voir figure A page suivante)

2°) chez sujets et témoins considérés de poids trop lourd, les premiers cumulent beaucoup plus de nuisances que les seconds (voir figure B page suivante)

Nombre de nuisances	0-1	2	3-4	
sujets	5	5	12	22
témoins	11	5	5	21
	16	10	17	43

Fig. A - Poids normal

$$\chi^2 = 5,11$$

significatif pour $p < 0,5$

Nombre de nuisances	0-1	2	3-4	
sujets	2	18	24	44
témoins	17	13	15	45
	19	31	39	89

Fig. B - lourds et obèses

$$\chi^2 = 14,71$$

significatif pour $p < 0,001$

AGE / NUISANCE :

Aucun rôle de l'âge n'a pu être mis en évidence sur le cumul des nuisances chez sujets et témoins séparément. Par contre, sans tenir compte du poids, beaucoup plus de sujets appartenant à la 2ème tranche d'âge (45 - 54 ans) cumulent 3 ou 4 nuisances par rapport aux témoins de la même tranche d'âge :

$$\chi^2 = 11,81 \quad \text{significatif avec } 0,001 > p > 0,01$$

Pour les groupes I - II - III aucune différence n'existe entre eux, en ce qui concerne le cumul des nuisances par rapport au poids ou par rapport à l'âge.

H	-	V	-	G
---	---	---	---	---

Globalement il a été trouvé une différence chez les 3 groupes de sujets réunis et les témoins entre ceux qui avaient une HVG et ceux qui n'en avaient pas.

	G I	G II	G III	total sujets	témoins
H.V.G +	8	8	4	20	8
H.V.G -	23	16	7	46	58

$\chi^2 = 8,18$ significatif pour $p < 0,05$
 L'H.V.G. a été croisée avec l'âge et le poids.

I) HVG / AGE :

Les résultats sont figurés dans le tableau suivant :

	HVG +	HVG -
sujets	56,44	54,98
témoins	61,11	55,49
G. I	57,74	51,27
G. II	58,56	55,58
G. III	63,24	57,99

moyennes d'âge suivant la présence ou l'absence d'HVG pour les divers groupes.

Ces moyennes ont été testées par le t de Student.

A - Comparaison entre sujets et témoins ayant une HVG +

$t = 2,43$ Significatif $p < 0,05$

Les sujets ayant une HVG sont plus jeunes en moyenne de 5 ans que les témoins ayant aussi une HVG.

B - Comparaison à l'intérieur de chaque groupe de malades entre la moyenne d'âge de l'ensemble du groupe et la moyenne d'âge des sujets ayant une HVG.

1°) GROUPE I

La moyenne d'âge de l'ensemble du groupe est de 54,4 ans et la moyenne d'âge de ceux qui ont une HVG est de 57,7 ans ; la différence observée est significative : $t = 4,74$ avec une probabilité d'erreur $p < 0,001$

On peut dire que c'est parmi les sujets les plus âgés que l'on trouve une HVG positive. Un écart de 3 ans les sépare.

2°) GROUPE II - III

Aucune différence de ce type n'a été vue dans les groupes II et III, où les écarts d'âge observés sont purement aléatoires :

- dans le groupe II l'ensemble du groupe a une moyenne d'âge égale à 57 ans contre 58,5 pour ceux qui ont une HVG.
- dans le groupe III l'ensemble du groupe a une moyenne d'âge égale à 60,7 ans contre 63 pour ceux qui ont une HVG.

II) H.V.G / POIDS :

Aucun rôle du poids sur le fait d'avoir ou non une HVG n'a été mis en évidence ; que ce soit entre les sujets et les témoins, ou entre les 3 groupes de sujets.

H.	T.	A.
----	----	----

- Les sujets dans l'ensemble ont plus souvent que les témoins une H.T.A (Cf. figure ci-dessous) :

$$\text{avec } \chi^2 = 12,69$$

significatif $p < 0,01$

	sujets	témoins	
HTA	36	16	52
T.A normale	30	50	80
	66	66	132

- Par contre, il n'y a aucune différence pour les 3 groupes de sujets entre ceux qui ont une HTA et ceux qui n'en ont pas.

Nous avons alors croisé la T.A avec l'âge et le poids

I) H.T.A / AGE :

A) Il n'y a aucune différence de comportement entre les sujets et les témoins ayant une HTA en fonction de l'âge.

Cependant, en étudiant les sujets et les témoins à âge égal, on constate que leur comportement en ce qui concerne la T.A, suit le schéma suivant :

- 1°) il n'y a aucune différence chez les plus jeunes (≤ 44 ans) ainsi que chez les plus âgés (≥ 65 ans) en ce qui concerne la valeur de la T.A des sujets et des témoins.

C'est à dire que les sujets jeunes ne sont pas plus exposés que les témoins jeunes à avoir une HTA et que les sujets âgés ont le même risque d'HTA que les témoins âgés.

- 2°) par contre entre 45 et 64 ans on rencontre plus fréquemment une HTA chez les sujets que chez les témoins.

$$\begin{array}{ll} \text{Age } 45-54 \text{ ans} & S / T \chi^2 = 7,79 \quad p = 0,025 \\ \text{Age } 55-64 \text{ ans} & S / T \chi^2 = 7,74 \quad p = 0,025 \end{array}$$

	≤ 44		45 - 54		55 - 64		65 - 70	
	S	T	S	T	S	T	S	T
TA N	7	7	9	17	9	19	5	7
HTA	0	0	10	2	17	7	9	7

T.A en fonction de l'âge :

Il est à noter qu'il n'existe aucune HTA chez les ≤ 44 ans aussi bien chez les sujets que chez les témoins.

B) Entre les 3 groupes de sujets aucune différence n'a été mise en évidence en ce qui concerne le rôle éventuel de l'âge.

II) HTA / POIDS :

Aucun rôle de l'augmentation de poids n'a pu être mis en évidence aussi bien chez les sujets que chez les témoins.

H. T. A. et H. V. G.

Nous avons alors tenté de voir si l'association HTA + HVG augmentait le risque pour les sujets.

Pour ce faire, nous avons considéré les sujets et les témoins qui avaient :

- soit ni HTA ni HVG
- soit une HTA ou une HVG
- soit une HTA plus une HVG.

C'est ce que nous résumerons dans le tableau suivant :

	ni HTA ni HVG	ou HTA ou HVG	HTA + HVG	
G. I	14	10	7	31
G. II	8	11	5	24
G. III	4	4	3	11
TOTAL SUJETS	26	25	15	66
TEMOINS	45	18	3	66

Les sujets ont beaucoup plus fréquemment que les témoins soit l'un des 2 signes cliniques soit même les 2 réunis (5 fois plus), alors que beaucoup plus de témoins que de sujets n'ont ni l'un, ni l'autre.

$$\chi^2 = 14,22 \quad \text{significatif } p < 0,001$$

Par contre, les 3 groupes de sujets ne se différencient pas par le fait de cumuler ou non ces 2 signes cliniques. Le test du χ^2 est négatif.

I - H.V.G + H.T.A / POIDS

	NORMAUX	LOURDS	OBESES	
ni HTA ni HVG	17	12	16	45
HTA ou HVG HTA + HVG	4	7	10	21
	21	19	16	66

Tableau d'H.T.A. et H.V.G isolément ou ensemble en fonction du poids.

La façon dont les sujets et les témoins cumulent ou non ces 2 facteurs semble indépendante de leur poids. (Il ne faut pas oublier cependant que tous ont en moyenne un excès pondéral ce qui peut cacher le mécanisme d'un rôle éventuel du poids).

II - H.V.G + H.T.A / AGE

Les deux tableaux suivants résument la situation :

	≤ 44 ans	45 - 54	55 - 64	≥ 65 ans	
ni HTA ni HVG	6	9	8	3	26
HTA ou HVG	1	7	12	5	25
HTA + HVG	0	3	6	6	15
	7	19	26	14	66

H.T.A et H.V.G en fonction de l'âge chez les sujets.

	≤ 44 ans	45-54	55 - 64	≥ 65 ans	
ni HTA ni HVG	7	16	17	5	45
HTA ou HVG HTA + HVG	0	3	9	9	21
	7	19	26	14	66

H.T.A et H.V.G en fonction de l'âge chez les témoins.

A - Il existe un lien entre l'âge et le fait de cumuler une HVG et une HTA, ce pour les sujets, et surtout pour les témoins.

$$\begin{array}{lcl} \text{Sujets} & \chi^2 = & 10,52 \quad p = 0,1 \\ \text{Témoins} & \chi^2 = & 12,41 \quad p = 0,01 \end{array}$$

La génération pour laquelle le rôle de l'âge intervient (en comparant sujets et témoins) est entre 45 et 54 ans. Il y a effectivement beaucoup plus de sujets que de témoins cumulant HTA et HVG pour cette classe d'âge précise.

$$\chi^2 = 5,73 \quad p = 0,05$$

B - En étudiant séparément les 3 groupes de sujets on se rend compte que seul, pour le groupe I, l'âge est lié au cumul HTA-HVG

$$\chi^2 = 7,93 \quad p = 0,05$$

(voir schémas ci-dessous)

	ni HTA ni HVG	HTA ou HVG HTA + HVG	
≤ 44 ans	4	0	4
45-54 ans	5	5	10
55-64 ans	5	9	14
≥ 65 ans	0	3	3
	14	17	31

H.T.A et H.V.G en fonction de l'âge pour le GROUPE I.

Cette liaison n'existe pas pour les GROUPES II et III :

	ni HTA ni HVG	HTA ou HVG HTA + HVG	
$\leq$ 44 ans	1	1	2
45-54	3	4	7
55-64	3	7	10
$\geq$ 65 ans	1	4	5
	8	16	24

H.T.A et H.V.G en fonction de l'âge pour le GROUPE II.

	ni HTA ni HVG	HTA ou HVG HTA + HVG	
$\leq$ 44 ans	1	0	1
45 - 54	1	1	2
55 - 64	0	3	3
$\geq$ 65 ans	2	3	5
	4	7	11

H.T.A et H.V.G en fonction de l'âge pour le GROUPE III.

B I O L O G I E

Rappelons seulement que nous avons étudié :

- GLYCEMIE 1,04 g / litre
- ACIDE URIQUE 69 mg/litre
- LIPIDES TOTAUX 7,49 g / litre
- CHOLESTEROL 2,59 g / litre
- TRIGLYCERIDES 1,49 g / litre

(Les chiffres indiquent les taux limites qui nous ont permis d'étudier les populations au dessus et au dessous d'eux en les appelant arbitrairement anormaux et normaux)

Les résultats de ces dosages ont été croisés avec l'âge et le poids. En voici la synthèse, les moyennes étant testées au moyen du t de Student.

Nota : pour l'interprétation des résultats il sera toujours préférable de se reporter aux tableaux correspondants.

- | | |
|------------------|--------|
| - GLYCEMIE | GLY. |
| - ACIDE URIQUE | A. UR. |
| - LIPIDES TOTAUX | LIP. |
| - CHOLESTEROL | CHO. |
| - TRIGLYCERIDES | TGL |

Enfin, la variance sera exprimée par : v

BIOLOGIE / AGE

I - TEMOINS et SUJETS séparément

1 - TEMOINS :

Le rôle de l'âge sur le taux moyen observé pour les 5 tests biologiques a été mis en évidence chez les témoins.

	≤ 44 n : 7		45-54 n : 19		55-64 n : 26		65-70 n : 14	
		$\bar{v}$		$\bar{v}$		$\bar{v}$		$\bar{v}$
GLY.	1,03	0,0072	1,06	0,0024	1,04	0,009	1,07	0,0063
A.UR.	63,1	147,62	61,2	64,91	54,4	791,7	66,6	187,30
LIP.	8,28	3,9	7,37	1,69	7,80	1,28	7,21	1,41
CHO.	2,75	0,1562	2,65	0,1970	2,74	0,1889	2,57	0,1929
TGL	1,77	0,8257	1,03	0,0589	1,51	0,4037	1,21	0,2099

Taux moyens des témoins en fonction de l'âge

Rappelons que, par commodité, pour parler des tranches d'âge auxquelles appartiennent les sujets nous parlerons :

pour ceux	≤ 44 ans	de classe	1
pour ceux	de 45 à 54 ans	de classe	2
pour ceux	de 55 à 64 ans	de classe	3
pour ceux	de ≥ 65 ans	de classe	4

1°) GLYCEMIE :

La comparaison faite entre les moyennes obtenues nous permet de dire que l'âge joue un rôle sur le taux de la glycémie observé.

Des comparaisons partielles ont donné les résultats suivants :

- les témoins jeunes (≤ 44 ans) ont le taux le plus bas par rapport aux témoins de 45-54 ans et ceux de 65 ans et plus.

- de même, une différence existe entre les classes 2 et 3, et entre les classes 3 et 4.

- cependant le fait que la classe 3 a une moyenne plus faible que la classe 2 peut être dû à un biais d'échantillonnage.

Comparaison classe 1 / classe 2	t = 3,39	significatif p < 0,001
classe 1 / classe 4	t = 3,24	p < 0,01
classe 3 / classe 4	t = 4,51	p < 0,001

2°) ACIDE URIQUE :

La comparaison faite entre les moyennes obtenues nous permet de dire que l'âge joue un rôle sur le taux de l'acide urique observé.

Des comparaisons partielles ont donné les résultats suivants :

- les témoins les plus jeunes ≤ 54 ans ont un taux plus bas que les témoins âgés :

classe 2 / classe 4	t = 4,76	significatif p < 0,001
---------------------	----------	------------------------

- aucune différence de comportement n'a pu être mise en évidence entre les classes d'âge 1 et 2.

- pour la classe d'âge 55-64 ans, on observe le même phénomène pour la glycémie à savoir : une baisse du taux observé qui peut être due à un biais d'échantillonnage.

3°) LIPIDES TOTAUX :

La comparaison faite entre les moyennes obtenues nous permet de dire que l'âge joue un rôle sur le taux des lipides totaux observé.

Des comparaisons partielles ont donné les résultats suivants :

- le fait que les jeunes ont un taux si élevé provient du fait que parmi eux se sont trouvés des témoins ayant une profession caracté-

ristique (goutteur de graisse, par exemple) qui ont élevé considérablement la moyenne.

- Cependant, on observe une différence significative entre les témoins de la classe 2 et ceux de la classe 3

$$t = 5,42 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

Le taux des lipides augmente avec l'âge.

- Par contre, chez les témoins les plus âgés on observe une baisse significative.

$$\text{classe 3 / classe 4} \quad t = 6,69 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

4°) CHOLESTEROL

La comparaison faite entre les moyennes observées nous permet de dire que l'âge joue un rôle sur le taux du cholestérol chez les témoins.

Des comparaisons partielles ont donné les résultats suivants :

- une augmentation du taux de cholestérol est mise en évidence entre les témoins de 45 à 54 ans et ceux de 55 à 65 ans.

$$t = 3,15 \quad \text{significatif} \quad p < 0,01$$

- une baisse significative du cholestérol apparaît par contre à partir de 65 ans.

$$\text{classe 2 / classe 4} \quad t = 2,02 \quad \text{significatif} \quad p = 0,05$$

$$\text{classe 3 / classe 4} \quad t = 5,11 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

- on retrouve chez les jeunes le même phénomène déjà décrit ; à savoir un taux qui pourrait être considéré comme trop élevé et qui s'explique par la profession de certains témoins.

5°) TRIGLYCERIDES :

De même on trouve ici que l'âge joue un rôle sur l'ensemble des résultats observés.

Des comparaisons partielles entre les moyennes ont donné les résultats suivants :

- une augmentation des triglycérides est mise en évidence entre les témoins de 45 à 54 ans et ceux de 55 à 64 ans.

$$t = 15,33 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

- de même que pour les autres fractions lipidiques on observe une baisse des triglycérides au delà de 65 ans.

$$\text{classe 3 / classe 4} \quad t = 7,12 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

$$\text{classe 2 / classe 4} \quad t = 5,49 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

Le même biais existe encore ici pour les jeunes ; d'autre part, il faut ajouter que leur effectif très faible (7) est un biais supplémentaire.

B - SUJETS :

	≤ 44 ans n : 7		45-54 n : 19		55-64 n : 26		65-70 n : 14	
		v		v		v		v
GLY.	1,00	0,0014	1,08	0,0039	1,06	0,0072	1,03	0,0040
A.UR.	73,1	114,28	74,5	166,66	66,7	1011,81	82,4	141,21
LIP.	8,0	1,0	7,94	1,72	8,19	1,68	7,64	1,63
CHO.	2,72	0,2057	2,80	0,1216	2,94	0,1289	2,81	0,2136
TGL	1,58	0,8014	1,81	0,5758	1,84	0,4593	1,96	0,6947

Taux moyens des sujets en fonction de l'âge.

Pour l'ensemble des 5 tests, on a pu observer le rôle de l'âge sur les moyennes des sujets.

Le même phénomène a été mis en évidence à la fois chez les sujets et les témoins.

1°) GLYCEMIE :

La comparaison globale des résultats met en évidence le rôle de l'âge sur les taux observés.

Des comparaisons partielles sur les moyennes ont donné les résultats suivants :

- les sujets jeunes (≤ 44 ans) ont un taux nettement plus bas que les autres sujets.

classe 1 / classe 2 $t = 12,17$ significatif $p < 0,001$

classe 1 / classe 3 $t = 8,46$ significatif $p < 0,001$

classe 1 / classe 4 $t = 3,84$ significatif $p < 0,001$

- le taux maximum s'observe entre 45 et 54 ans

.

- une baisse s'observe chez les plus âgés mais le taux moyen reste cependant plus élevé que celui observé chez les plus jeunes.

classe 2 / classe 4 $t = 8,89$ significatif $p < 0,001$

classe 3 / classe 4 $t = 5,27$ significatif $p < 0,001$

2°) ACIDE URIQUE :

La comparaison globale des moyennes met en évidence le rôle de l'âge sur les taux d'acide urique observés.

Des comparaisons partielles sur les moyennes ont donné les résultats suivants :

- les sujets ayant jusqu'à 54 ans ont un taux plus élevé que les sujets entre 55 et 64 ans :

classe 2 / classe 3 $t = 5,42$ significatif $p < 0,001$

classe 1 / classe 3 $t = 2,73$ significatif $p < 0,05$

- les sujets entre 65 et 70 ans ont les taux les plus élevés :

classe 1 / classe 4	t =	5,47	significatif	p <	0,001
classe 2 / classe 4	t =	7,08	significatif	p <	0,001
classe 3 / classe 4	t =	9,41	significatif	p <	0,001

3°) ACIDE URIQUE :

La comparaison globale des moyennes met en évidence le rôle de l'âge.

Des comparaisons partielles ont donné les résultats suivants :

- les jeunes ($\leq$ 44 ans) ont des **taux** de lipides équivalents aux classes 2 et 3, et un taux nettement plus élevé que les sujets âgés (65 à 70 ans)

classe 1 / classe 2	t =	0,40	non significatif
classe 1 / classe 3	t =	1,5	non significatif
classe 1 / classe 4	t =	2,09	significatif p = 0,05

- ce sont les sujets de 55 à 64 ans qui ont les taux les plus élevés ; et les sujets de 65 à 70 ans qui ont les taux les plus faibles.

classe 2 / classe 3	t =	2,94	significatif	p <	0,01
classe 2 / classe 4	t =	2,59	significatif	p <	0,05
classe 3 / classe 4	t =	5,62	significatif	p <	0,001

4°) CHOLESTEROL :

Une étude globale des taux observés met en évidence le rôle de l'âge.

Des comparaisons partielles ont donné les résultats suivants :

- Les sujets jeunes ont le taux le plus bas.

classe 1 / classe 3	t =	4,97	significatif	p <	0,001
---------------------	-----	------	--------------	-----	-------

- On observe une progression constante de la classe 1 à la classe 3, le maximum se trouvant chez les sujets de 55 à 64 ans.

classe 2 / classe 3 $t = 6,07$ significatif $p < 0,001$

- Les sujets les plus âgés ont un taux de cholestérol plus bas.

classe 3 / classe 4 $t = 4,13$ significatif $p < 0,001$

5°) TRIGLYCERIDES :

Une étude globale des taux observés met en évidence le rôle de l'âge.

Des comparaisons partielles ont donné les résultats suivants :

- Les sujets jeunes (≤ 44 ans) ont les taux observés les plus bas

classe 1 / classe 2 $t = 2,17$ significatif $p < 0,05$

classe 1 / classe 3 $t = 3,03$ significatif $p < 0,01$

classe 1 / classe 4 $t = 2,93$ significatif $p < 0,01$

- On observe ensuite une progression régulière des TGL sans chute après 65 ans comme pour les autres fractions lipidiques. Le taux maximum est atteint pour la classe d'âge 65 - 70 ans.

classe 2 / classe 4 $t = 2,10$ significatif $p < 0,05$

classe 3 / classe 4 $t = 2,08$ significatif $p < 0,05$

II - SUJETS COMPARES AUX TEMOINS

	TEMOINS n:66	variance	SUJETS n;66	variance
GLY.	1,05	0,0062	1,04	0,0041
A. UR.	61,5	197,89	74,1	358,59
LIP.	7,66	2,07	7,94	1,507
CHO.	2,67	0,1837	2,81	0,1674
TGL	1,4	0,3745	1,8	0,6328

Taux moyens des sujets comparés à ceux des témoins

- d'une part chez les témoins, d'autre part chez les sujets on a mis en évidence le rôle de l'âge sur les résultats observés.

- cependant, en comparant les témoins et les sujets à tranche d'âge égal, certaines différences de comportement ressortent.

1°) GLYCEMIE :

- globalement sujets / témoins $t = 6,45$ significatif $p < 0,001$

- les témoins ont une glycémie plus élevée dans les 2 classes d'âge extrêmes : les plus jeunes (≤ 44 ans) et les plus âgés (65 à 70 ans)

sujets / témoins de la classe 1 $t = 2,09$ significatif $p = 0,05$

sujets / témoins de la classe 4 $t = 5,32$ significatif $p < 0,001$

- dans les 2 classes d'âge intermédiaires (de 45 à 64 ans) les

sujets ont un taux plus élevé que les témoins

sujets / témoins de la classe 2 $t = 4,66$ significatif $p < 0,001$
sujets / témoins de la classe 3 $t = 4,01$ significatif $p < 0,001$

2°) ACIDE URIQUE :

- globalement S/T $t = 32,34$ significatif $p < 0,001$

- quelle que soit la classe d'âge envisagée, les sujets ont toujours un taux nettement plus élevé que les témoins.

sujets / témoins de la classe 1 $t = 4,0$ significatif $p < 0,01$
sujets / témoins de la classe 2 $t = 15,36$ significatif $p < 0,001$
sujets / témoins de la classe 3 $t = 8,79$ significatif $p < 0,001$
sujets / témoins de la classe 4 $t = 11,69$ significatif $p < 0,001$

3°) LIPIDES :

- globalement sujets / témoins $t = 9,69$ significatif $p < 0,001$

- aucune différence de taux n'a été mise en évidence chez les plus jeunes (≤ 44 ans)

$t = 0,82$ non significatif

- par contre, quelle que soit la classe d'âge envisagée pour les plus de 45 ans, les sujets ont un taux plus élevé que les témoins.

sujets / témoins de la classe 2 $t = 5,71$ significatif $p < 0,001$
sujets / témoins de la classe 3 $t = 5,77$ significatif $p < 0,001$
sujets / témoins de la classe 4 $t = 3,327$ significatif $p < 0,01$

4°) CHOLESTEROL :

- globalement sujets / témoins $t = 15,47$ significatif $p < 0,001$

- aucune différence n'a été mise en évidence entre les sujets et les témoins pour la classe d'âge 1 (≤ 44 ans) :

$t = 0,32$ non significatif

- par contre, dans toutes les autres classes d'âge, les sujets ont des taux plus élevés que les témoins

sujets / témoins de la classe 2 $t = 4,91$ significatif $p < 0,01$

sujets / témoins de la classe 3 $t = 9,04$ significatif $p < 0,001$

sujets / témoins de la classe 4 $t = 5,07$ significatif $p < 0,001$

5°) TRIGLYCERIDES :

- globalement sujets / témoins $t = 27,27$ significatif $p < 0,001$

- on retrouve pour les triglycérides les mêmes résultats que précédemment. Les sujets jeunes ne se distinguent pas des témoins jeunes.

$t = 0,96$ non significatif

- par contre, les différences sont significatives pour toutes les autres classes d'âge : les sujets ont des taux plus élevés.

sujets / témoins de la classe 2 $t = 18,11$ significatif $p < 0,001$

sujets / témoins de la classe 3 $t = 9,06$ significatif $p < 0,001$

sujets / témoins de la classe 4 $t = 10,64$ significatif $p < 0,001$

III - COMPARAISON DES 3 GROUPE DE SUJETS ENTRE EUX et AUX TEMOINS

	GROUPE I n : 31		GROUPE II n: 14		GROUPE III n:11	
		$\bar{v}$		$\bar{v}$		$\bar{v}$
GLY.	1,07	0,0071	1,05	0,0774	1,04	0,0556
A.UR.	74,82	183,22	80,33	121,014	81,77	121,81
LIP.	8,09	1,70	7,62	1,11	8,5	2,05
CHO.	2,90	0,1399	2,72	0,1297	2,99	0,1949
TGL	1,75	0,4665	1,90	0,5647	1,93	0,8941

Taux moyens des 3 groupes de sujets

1°) GLYCEMIE :

- le groupe I a une glycémie plus élevée que les 2 autres groupes dont les taux sont équivalents.

(dorénavant lorsque nous noterons $m_1 - m_2 - m_3$ il faudra comprendre : moyenne du groupe 1 - moyenne du groupe 2 - moyenne du groupe 3)

$$m_1 / m_2 \quad t = 4,68 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

$$m_1 / m_3 \quad t = 5,35 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

$$m_2 / m_3 \quad t = 1,65 \quad \text{non significatif}$$

- de plus, les groupes II et III ont une moyenne équivalente à celle des témoins, alors que le groupe I à une moyenne supérieure à celle des témoins :

$$t = 7,76 \quad p < 0,001$$

2°) ACIDE URIQUE :

- le groupe I a un acide urique plus élevé que les 2 autres groupes dont les taux sont équivalents :

$$m_1 / m_2 \quad t = 8,46 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

$$m_1 / m_3 \quad t = 7,17 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

$$m_2 / m_3 \quad t = 1,45 \quad \text{non significatif}$$

- dans les trois groupes les sujets ont des taux bien supérieurs d'acide urique à ceux observés chez les témoins :

	- Groupe I	74,82 mg / litre
Témoins : 61,5 mg/l	- Groupe II	80,33 mg / litre
	- Groupe III	81,77 mg / litre

3°) LIPIDES :

- le groupe II est celui qui, en moyenne, a le taux le plus bas, équivalent au taux moyen des témoins (groupe II : 7,62; 7,66 pour les témoins).

- le groupe I, puis le groupe III ont les taux les plus élevés :

$$m_1 / m_2 \quad t = 7,63 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

$$m_1 / m_3 \quad t = 3,69 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

$$m_2 / m_3 \quad t = 7,44 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

- les groupes I et III ont des taux supérieurs à ceux des témoins :

$$t = 9,9 \quad p < 0,001$$

$$t = 11,0 \quad p < 0,001$$

4°) CHOLESTEROL :

- dans les 3 groupes les sujets ont des taux bien supérieurs à ceux observés chez les témoins :

	- Groupe I	2,90 g / litre
Témoins : 2,67 g / l	- Groupe II	2,72 g / litre
	- Groupe III	2,99 g / litre

- le groupe II a le taux le plus bas puis vient le groupe I et enfin le groupe III qui a le taux le plus élevé :

m_1 / m_2	$t = 9,28$	significatif	$p < 0,001$
m_1 / m_3	$t = 2,80$	significatif	$p < 0,01$
m_2 / m_3	$t = 7,48$	significatif	$p < 0,001$

- les 3 groupes ont un taux de cholestérol > à celui observé chez les témoins :

$$t = 3,51 \quad p = 0,001$$

5°) TRIGLYCERIDES :

- dans les 3 groupes les sujets ont des taux plus élevés que ceux observés chez les témoins.

- le groupe I a le taux le plus bas par rapport aux groupes II et III qui ont des résultats équivalents :

m_1 / m_2	$t = 3,96$	significatif	$p < 0,001$
m_1 / m_3	$t = 2,78$	significatif	$p < 0,01$
m_2 / m_3	$t = 0,39$	non significatif	

BIOLOGIE / POIDS

I - TEMOINS et SUJETS séparément

A - TEMOINS :

	NORMAL n : 22		LOURD n : 18		OBESE n : 26		variance de l'ensemble
		v		v		v	
GLY.	1,05	0,0084	1,05	0,0067	1,05	0,0065	0,0072
A.UR.	61,77	96,96	63,94	217,32	66,25	200,82	171,7
LIP.	7,22	1,80	7,61	1,89	7,81	2,0	1,89
CHO.	2,57	0,18	2,73	0,18	2,77	0,19	0,18
TGL	1,10	0,079	1,29	0,36	1,53	0,46	0,299

Taux moyens en fonction du poids

Globalement, il a été trouvé pour chaque dosage une augmentation du taux observé avec une augmentation du poids, sauf en ce qui concerne la glycémie qui reste insensible à l'influence d'une plus grande charge pondérale.

1°) GLYCEMIE :

Aucun rôle du poids n'existe chez les témoins.

2°) ACIDE URIQUE :

Un rôle du poids sur les valeurs trouvées existe chez les témoins.

Des comparaisons partielles entre les moyennes ont donné les

résultats suivants :

entre normal et lourd $t = 2,37$ significatif $p = 0,05$
entre normal et obèse $t = 6,07$ significatif $p < 0,001$
entre lourd et obèse $t = 2,38$ significatif $p = 0,05$

Les taux vont en croissant avec le poids.

3°) LIPIDES TOTAUX :

Un rôle du poids sur le taux des lipides a été trouvé.

Des comparaisons partielles entre les moyennes ont donné les résultats suivants :

entre normal et lourd $t = 3,87$ significatif $p < 0,001$
entre normal et obèse $t = 6,96$ significatif $p < 0,001$
entre normal et obèse $t = 2,103$ significatif $p = 0,05$

4°) CHOLESTEROL :

Le cholestérol semble plus sensible à une augmentation de poids dès qu'elle existe : il y a une différence du taux de cholestérol entre les témoins de poids normal et les lourds ; alors qu'il n'y en a pas entre les lourds et les obèses qui ont des taux élevés identiques :

entre normal et lourd $t = 5,03$ significatif $p < 0,001$
entre normal et obèse $t = 7,76$ significatif $p < 0,001$
entre lourd et obèse $t =$ non significatif

5°) TRIGLYCERIDES :

Le taux des triglycérides paraît sensible à une augmentation régulière du poids ; le taux le plus bas se voit chez les témoins de poids normal, puis viennent les lourds et ensuite les obèses qui ont les taux les plus élevés.

entre normal et lourd $t = 5,65$ significatif $p < 0,001$
entre normal et obèse $t = 13,84$ significatif $p < 0,001$
entre lourd et obèse $t = 5,58$ significatif $p < 0,001$

B - SUJETS

	NORMAL n : 21		LOURD n : 16		OBESE	variance de l'ensemble	
		v		v		v	
GLY.	1,04	0,0073	1,03	0,0055	1,08	0,0048	0,00586
A.UR.	77,35	211,42	77,62	129,58	78,64	139,40	160,13
LIP.	8,18	2,44	7,56	0,79	8,0	1,33	1,52
CHO.	2,94	0,1796	2,68	0,1198	2,87	0,1352	0,1448
TGL	1,98	0,8396	1,55	0,2040	1,92	0,6031	0,5155

Taux moyens en fonction du poids

Un certain nombre d'anomalies sont relevées, les plus intéressantes portant essentiellement sur les diverses fractions lipidiques.

1°) GLYCEMIE :

Les sujets de poids normal ou lourd ont une glycémie semblable, par contre les sujets obèses ont une glycémie nettement plus élevée.

normaux / lourds $t = 8,17$ significatif $p < 0,001$
lourds / obèses $t = 8,92$ significatif $p < 0,001$

2°) ACIDE URIQUE :

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les sujets de poids différents.

3°) LIPIDES :

Il existe une différence de comportement chez les sujets selon

les différentes classes de poids. Cependant, cette différence ne va pas du tout dans le même sens que celle des témoins. Le taux le plus élevé se rencontre chez les sujets de poids normal; ce qui laisse supposer qu'un autre facteur que le poids existe chez ces sujets, qui augmente ainsi leur taux de lipides.

Cette classe mise à part, si on compare les sujets lourds et obèses ces derniers ont un taux plus élevé que celui rencontré chez les lourds.

$$t = 6,31 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

4°) CHOLESTEROL :

On rencontre le même phénomène pour le cholestérol.

Les sujets qui sont dans la classe de poids normal, ont certainement un autre facteur qui leur donne un taux si élevé.

Cette classe mise à part, on relève une différence de taux entre la classe des lourds et celle des obèses ; ces derniers ayant un taux plus élevé ;

$$t = 7,99 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

5°) TRIGLYCERIDES :

On rencontre aussi pour ce dosage le même phénomène à savoir : les sujets d'un poids normal ont le taux le plus élevé. Une investigation plus précise serait nécessaire pour rechercher le facteur qui perturbe ainsi les taux des fractions lipidiques chez des sujets de poids normal.

Cette anomalie mise à part, on retrouve la même différence entre les sujets lourds et obèses ; ces derniers ayant un taux plus élevé :

$$t = 8,68 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

II - COMPARAISON DES SUJETS ET DES TEMOINS

- 1°) GLYCEMIE :

Les sujets et les témoins n'ont aucune différence de taux de la glycémie, lorsqu'ils sont de poids normal.

- chez les lourds, les témoins ont une glycémie plus élevée que les sujets :

$$t = 2,64 \quad \text{significatif} \quad p < 0,01$$

- chez les obèses, les sujets ont une glycémie plus élevée que les témoins :

$$t = 5,60 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

- 2°) ACIDE URIQUE :

Les sujets ont toujours un taux supérieur aux témoins quelle que soit l'augmentation de poids ; mais il ne faut pas oublier que les sujets ont un taux d'acide urique équivalent quelle que soit la classe de poids :

$$\text{classe 1} \quad t = 18,62 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

$$\text{classe 2} \quad t = 12,09 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

$$\text{classe 3} \quad t = 18,10 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

- 2°) LIPIDES :

On observe une différence entre les sujets et les témoins de poids normal ; les premiers ont un taux plus élevé :

$$t = 9,96 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

- aucune différence n'est mise en évidence chez les lourds.

- chez les obèses, les sujets ont un taux plus élevé que les témoins :

$$t = 2,84 \quad \text{significatif} \quad p < 0,01$$

- 3°) CHOLESTEROL :

On observe ici les mêmes différences que précédemment :

- les sujets de poids normal ont un taux plus élevé que les témoins :

$$t = 12,93 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

- les lourds ne présentent aucune différence tant chez les sujets que chez les témoins

- chez les obèses, les sujets ont un taux plus élevé que les témoins :

$$t = 5,04 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

- 5°) TRIGLYCERIDES :

Quelle que soit la classe de poids envisagée les sujets ont des taux plus élevés que les témoins :

$$\text{classe 1} \quad t = 19,24 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

$$\text{classe 2} \quad t = 5,57 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

$$\text{classe 3} \quad t = 10,08 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

III - COMPARAISON DES 3 GROUPEs DE SUJETS ENTRE EUX

	NORMAL n : 11 v		LOURD n : 7 v		OBESE, n : 13 v	
GLY.	1,03	0,0115	1,05	0,0067	1,08	0,0054
A.UR.	72,68	276,36	77,35	157,14	76,03	130,77
LIP.	8,09	2,89	7,71	0,57	8,23	1,52
CHO.	2,95	0,192	2,78	0,064	2,87	0,145
TGL	1,75	0,60	1,56	0,84	1,85	0,51

Taux moyens du groupe I

	NORMAL n : 7 v		LOURD n : 6 v		OBESE n : 11 v	
GLY.	1,05	0,0031	0,97	0,0074	1,09	0,0041
A.UR.	80,41	128,57	74,5	120,0	82,68	136,36
LIP.	7,75	1,35	7,0	0,4	7,81	1,16
CHO.	2,78	0,184	2,4	0,012	2,93	0,094
TGL	1,86	0,89	1,67	0,48	1,97	0,30

Taux moyens du groupe II

	NORMAL n : 3 v		LOURD n : 3 v		OBESE n : 5 v	
GLY.	1,03	0,0058	1,07	0,0025	1,03	0,003
A.UR.	87,83	33,33	84,5	100,0	76,5	170,0
LIP.	9,66	2,33	8,66	1,33	7,8	1,2
CHO.	3,3	0,0	3,03	0,213	2,78	0,25
TGL	1,83	0,34	1,9	0,55	2,0	1,89

Taux moyens du groupe III

- 1°) GLYCEMIE :

a) chaque groupe séparément:

- Dans le groupe I on observe le rôle du poids sur le taux de la glycémie :

Les sujets de poids normal ont le taux le plus bas, puis viennent les lourds et ensuite les obèses.

normaux / lourds	t = 2,89	significatif	p < 0,05
normaux / obèses	t = 4,26	significatif	p < 0,001
lourds / obèses	t = 2,01	significatif	p = 0,05

-- Dans le groupe II le rôle du poids est moins évident dans ce sens que ce sont les sujets lourds qui ont la moyenne la plus faible, mais les effectifs étant faibles un biais a pu s'introduire.

Ce sont malgré tout les obèses qui ont le taux le plus élevé :

normaux / obèses	t = 4,04	significatif	p < 0,001
------------------	----------	--------------	-----------

- Dans le groupe III aucun rôle du poids sur les résultats de la glycémie n'a été mis en évidence ; quel que soit le poids, les moyennes sont équivalentes.

b) Les groupes entre eux, à classe de poids équivalente:

Les sujets des groupes I - II - III ont des taux équivalents de glycémie lorsqu'ils sont de poids normal.

Lorsqu'ils sont lourds, ce sont les sujets des groupes I et III qui ont les taux les plus élevés et le groupe II qui a les chiffres les plus bas. (C'est ce taux si bas qui donne l'impression que le groupe III est sensible à une augmentation de poids ce qui est faux en réalité).

Groupe I / Groupe II	t = 5,76	significatif	p < 0,0001
Groupe II / Groupe III	t = 3,44	significatif	p = 0,01

Lorsqu'ils sont obèses, ce sont les sujets des groupes I et II qui ont le taux les plus élevés et le groupe III qui a les chiffres les

plus bas.

Groupe I / Groupe III $t = 4,27$ significatif $p < 0,001$

Groupe II/ Groupe III $t = 5,53$ significatif $p < 0,001$

Au total :

Le rôle du poids sur l'augmentation régulière de la glycémie se voit surtout à l'intérieur du groupe I.

En les étudiant par classe de poids équivalente, on peut dire que le groupe I est celui qui semble le plus sensible à une élévation de la glycémie, puis vient le groupe II, enfin le groupe III qui semble insensible à une augmentation de la glycémie en fonction d'une augmentation pondérale.

- 2°) ACIDE URIQUE :

a) chaque groupe séparément

- Dans le groupe I on observe une différence entre les normaux et les lourds, et aucune entre les lourds et les obèses.

Le fait qu'il y ait une certaine augmentation pondérale semble jouer, mais le taux d'acide urique se stabilise même si l'augmentation pondérale croît.

normaux / lourds $t = 2,28$ significatif $p = 0,05$

- Dans le groupe II il ne semble y avoir aucun lien logique entre le poids et l'acide urique : les taux les plus forts se rencontrent à la fois chez les normaux et chez les obèses et le taux le plus bas chez les lourds.

- Dans le groupe III, de même il ne semble y avoir aucun lien logique entre le poids et l'acide urique : les taux les plus forts se rencontrent à la fois chez les normaux et les lourds et le taux le plus bas chez les obèses.

b) les groupes entre eux, à classe de poids équivalente.

- parmi les sujets de poids normal ce sont les sujets du groupe III qui ont le taux le plus élevé, puis ceux du groupe II et ceux du groupe I.

Groupe I / Groupe II	t = 3,17	significatif	p < 0,01
Groupe I / Groupe III	t = 4,57	significatif	p = 0,001
Groupe II / Groupe III	t = 2,38	significatif	p = 0,05

- chez les sujets lourds, le groupe III a les taux les plus élevés, alors que les groupes I et II ont des taux équivalents.

Groupe III / Groupe III	t = 2,52	significatif	p = 0,05
-------------------------	----------	--------------	----------

- chez les obèses, c'est le groupe II qui a les taux les plus élevés alors que les groupes I et III ont des taux équivalents.

Groupe I / Groupe II	t = 4,65	significatif	p < 0,001
Groupe II / Groupe III	t = 2,44	significatif	p = 0,05

Au total :

L'acide urique paraît peu sensible à une augmentation de poids sauf dans le groupe I.

- 3°) LIPIDES TOTAUX :

a) chaque groupe séparément

- Dans le groupe I, les taux observés sont identiques chez les normaux et chez les lourds, par contre ils sont plus élevés chez les obèses :

lourds / obèses	t = 3,22	significatif	p < 0,01
-----------------	----------	--------------	----------

- Dans le groupe II on retrouve l'anomalie signalée auparavant, dans ce sens que les sujets de poids normal ont un taux de lipides anormalement élevé.

normaux / lourds	t = 3,62	significatif	p < 0,01
------------------	----------	--------------	----------

Abstraction faite de ces sujets, il y a une élévation des lipides entre lourds et obèses :

lourds / obèses	t = 4,99	significatif	p < 0,001
-----------------	----------	--------------	-----------

- Dans le groupe III on retrouve ce même phénomène chez les sujets de poids normal qui ont un taux bien plus élevé que celui rencontré chez les lourds et les obèses :

normaux / obèses $t = 3,33$ significatif $p < 0,05$

Il n'y a aucune différence entre les lourds et les obèses.

b) les groupes entre eux, à classe de poids équivalente

- chez les sujets de poids normal ce sont les sujets du groupe III qui ont les taux les plus élevés puis viennent les groupes I et II qui ont des taux équivalents.

Groupe I / Groupe III $t = 3,66$ significatif $p < 0,01$

Groupe II / Groupe III $t = 4,42$ significatif $p < 0,001$

- chez les lourds les sujets du groupe III ont les taux les plus élevés puis vient le groupe I, puis le groupe II.

Groupe I / Groupe II $t = 4,32$ significatif $p < 0,001$

Groupe I / Groupe III $t = 2,83$ significatif $p = 0,05$

Groupe II / Groupe III $t = 5,61$ significatif $p < 0,001$

- chez les obèses, les sujets du groupe I ont les taux les plus élevés puis viennent les groupes II et III qui ont des taux équivalents.

Groupe I / Groupe II $t = 2,88$ significatif $p < 0,01$

Groupe I / Groupe III $t = 1,98$ significatif $p = 0,05$

- 4°) CHOLESTEROL :

a) chaque groupe séparément

- dans le groupe I on retrouve la même anomalie : sont les sujets de poids normal qui ont le taux de cholestérol le plus élevé ; aucune différence n'existe entre les lourds et les obèses :

normaux / lourds $t = 2,75$ significatif $p < 0,05$

- dans le groupe II, les sujets de poids normal ont un taux de cholestérol anormalement élevé, mais il existe en plus une différence entre les lourds et les obèses :

normaux / lourds $t = 5,18$ significatif $p < 0,001$

normaux / obèses $t = 2,35$ significatif $p < 0,05$
lourds / obèses $t = 12,54$ significatif $p < 0,001$

- dans le groupe III, ce sont les sujets de poids normal qui ont le taux de cholestérol le plus élevé, aucune différence n'existe entre les lourds et les obèses :

normaux / obèses $t = 3,47$ significatif $p < 0,05$

b) les groupes entre eux à classe de poids équivalente :

- chez les sujets de poids normal, le groupe III a le taux le plus élevés, puis le groupe I et ensuite le groupe II

Groupe I / Groupe II $t = 2,27$ significatif $p < 0,001$

Groupe I / Groupe III $t = 4,18$ significatif $p < 0,001$

Groupe II / Groupe III $t = 4,9$ significatif $p < 0,001$

- chez les lourds, les groupes I et III ont les taux les plus élevés, puis vient le groupe II.

Groupe I / Groupe II $t = 8,3$ significatif $p < 0,001$

Groupe II / Groupe III $t = 4,99$ significatif $p < 0,001$

- chez les obèses, il n'y a aucune prépondérance d'un groupe sur l'autre.

- 5°) TRIGLYCERIDES :

a) chaque groupe séparément :

- Dans le groupe I on retrouve chez les sujets de poids normal une élévation anormale du taux des triglycérides équivalent à celui rencontré chez les obèses.

Cette catégorie mise à part, on trouve que les lourds ont un taux plus bas que les obèses :

lourds / obèses $t = 2,24$ significatif $p < 0,05$

- Dans le groupe II on retrouve les mêmes résultats

que dans le groupe I.

lourds / obèses $t = 2,63$ significatif $p < 0,05$

- Dans le groupe III on ne met en évidence aucun effet du poids sur les taux observés qui sont tous également élevés.

b) les groupes entre eux à classe de poids équivalente

- les sujets de poids normal ont tous un taux de triglycérides également élevé sans distinction de groupe.

- les sujets lourds ont tous un taux de triglycérides également élevé sans distinction de groupe.

- les sujets obèses ont tous un taux de triglycérides également élevé sans distinction de groupe.

Au total :

Les 3 groupes ne se distinguent pas quant à leur taux de triglycérides, les sujets étant pris à poids égal.

Le poids semble n'avoir aucun effet sur le groupe III. Dans les groupes I et II, les obèses ont un taux plus élevé que les lourds.

• Les sujets de poids normal ont en moyenne une augmentation du taux des triglycérides.

CUMUL DES ANOMALIES BIOLOGIQUES

Rappelons que nous parlons "d'anomalies" au dessus des taux limites donnés au début du chapitre : BIOLOGIE.

I - TEMOINS et SUJETS :

A - Globalement

Tous les sujets ont au moins une anomalie biologique alors que certains témoins n'ont aucune anomalie.

Nombre d'anomalies	0-1-2	Effectif théorique	3-4-5	Effectif théorique	
sujets	18	31,47	48	35,53	66
témoins	44	30,53	22	34,47	66
	62		70		132 ===

Nombre d'anomalies biologiques chez sujets et témoins.

Le tableau de contingence indique que les sujets cumulent plus souvent que les témoins, 3 - 4 ou 5 anomalies biologiques

$$\chi^2 = 18,92 \quad \text{significatif} \quad p < 0,001$$

A l'inverse les témoins ont plus souvent 0 - 1 - 2 anomalies biologiques que les sujets dont le nombre observé est bien inférieur à l'effectif théorique.

Le fait que les témoins cumulent un certain nombre d'anomalies biologiques ne semble lié ni à une augmentation pondérale, ni à l'influence de l'âge ; il en est de même pour les sujets.

B - A tranche d'âge égale :

	0-1-2	3-4-5	
sujets	4	3	7
témoins	3	4	7
	7	7	14

≤ 44 ans

	0-1-2	3-4-5	
sujets	5	14	19
témoins	16	3	19
	21	17	38

45 à 54 ans

	0-1-2	3-4-5	
sujets	13	13	26
témoins	21	5	26
	34	18	52

55 à 64 ans

	0-1-2	3-4-5	
sujets	5	9	14
témoins	10	3	13
	15	12	27

> 65 ans

- aucune différence de comportement entre les sujets et les témoins de moins de 44 ans. Ils cumulent autant d'anomalies biologiques de part et d'autre.

- les sujets de 45 à 54 ans cumulent beaucoup plus d'anomalies biologiques que les témoins.

$\chi^2 = 12,88$ significatif . p < 0,001
14 sujets ont au moins 3 anomalies contre 3 témoins.

- les sujets de 55 à 64 ans cumulent beaucoup plus d'anomalies biologiques que les témoins :

$$\chi^2 = 5,44 \quad \text{significatif} \quad p < 0,05$$

13 sujets ont au moins 3 anomalies contre 5 témoins.

- aucune différence de comportement n'est mise en évidence entre les sujets et les témoins de plus de 65 ans. Ils cumulent autant d'anomalies de part et d'autre.

C - A tranche de poids égale

	0-1-2	3-4-5	
sujets	4	16	20
témoins	13	4	17
	17	20	37

Poids normal

	0-1-2	3-4-5	
sujets	8	8	16
témoins	13	6	19
	21	14	35

lourds

	0-1-2	3-4-5	
sujets	6	23	29
témoins	13	13	26
	19	36	55

Obèses

Comparaison des sujets et des témoins à augmentation de poids égale

- les sujets d'un poids normal ont tendance à cumuler plus d'anomalies biologiques que les témoins.

$$\chi^2 = 11,79 \quad \text{significatif } p < 0,001$$

L'effectif observé des sujets cumulant au moins 3 anomalies est de beaucoup plus élevé que l'effectif théorique.

- aucune différence de comportement n'existe entre les sujets lourds et les témoins lourds.

- les sujets obèses cumulent plus d'anomalies biologiques que les témoins ; l'effectif observé des sujets ayant au moins 3 anomalies est supérieur à l'effectif théorique.

$$\chi^2 = 5,48 \quad \text{significatif } p < 0,05$$

II - GROUPES DE SUJETS ENTRE EUX

- les 3 groupes de sujets se comportent de façon identique dans le fait de cumuler plusieurs anomalies biologiques.
- aucune liaison n'a été trouvée entre le cumul des anomalies biologiques d'une part avec l'âge, d'autre part avec le poids.

	0-1-2	3-4-5	
Groupe I	8	23	31
Groupe II	6	17	23
Groupe III	2	9	11
	16	49	65

C O N C L U S I O N

Quelles conclusions est-il donc possible de tirer de notre étude sur la population du CIEM, suivie en moyenne depuis 3,2 bilans ?

Note-t-on dès le premier bilan des anomalies (facteurs de risque) qui préexistaient à la survenue :

- d'une positivation de l'électrocardiogramme d'effort dont nous avons vu la gravité à brève échéance ;
- d'un accident cardio-vasculaire sous forme d'angine de poitrine, infarctus du myocarde, artérite des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral ;
- d'une positivation de l'électrocardiogramme d'effort suivie d'un accident vasculaire clinique ?

Certes, il s'agit là d'une population spéciale (présidents directeurs généraux - cadres supérieurs de l'industrie et du commerce, surmenés, surnutris, obèses) mais homogène (même milieu socio-professionnel).

I - En ce qui concerne les caractéristiques générales et le mode de vie :

A - Comparaison des sujets et des témoins :

- Les témoins ayant été appareillés aux sujets selon l'âge de ces derniers, il n'y a évidemment aucune différence.

- Par contre, le poids qui était une variable libre entre les sujets et les témoins n'apporte aucun élément nouveau distinguant les sujets des témoins ; tous ont en moyenne une augmentation pondérale de + 10 à + 20 % de leur poids théorique.

- Les sujets et les témoins se comportent également de la même façon dans le fait d'avoir eu ou non des antécédents d'obésité, d'HTA, de goutte, de diabète.

- Au point de vue hérédité, le seul critère sensible est d'avoir eu dans sa famille au moins un cas d'accident cardio-vasculaire ; ceci est hautement significatif.

- On peut aussi signaler que 10 sujets contre 3 témoins cumulent 3 facteurs héréditaires.

- Les nuisances les plus marquantes se trouvent être le manque d'activité physique et les troubles psychiques beaucoup plus fréquents chez les sujets que chez les témoins, surtout entre 45 et 54 ans.

- Quant à l'HVG et HTA, leur fréquence d'apparition est plus grande chez les sujets que chez les témoins.

L'H.V.G. apparaît précocément chez les sujets.

Il y a une différence de 5 ans entre les sujets et les témoins ayant une HVG.

Les jeunes de 44 ans ou moins, qu'ils soient sujets ou témoins n'ont pas d'HTA et les plus âgés (au dessus de 65 ans) ont autant de chance d'avoir une HTA qu'ils soient sujets ou témoins ; c'est donc dans la tranche d'âge 45-54 ans que les sujets ont plus souvent une HTA que les témoins.

- Le poids ne joue aucun rôle dans l'apparition de ces 2 signes cliniques.

- Le cumul d'une HVG et d'une HTA est surtout sensible chez les sujets de 45 à 54 ans.

B - Comparaison des 3 groupes de sujets :

On peut de même essayer de voir les éléments distinguant les 3 groupes de sujets :

- On peut dire que le premier groupe de sujets est le plus jeune, que viennent ensuite le deuxième, puis le troisième groupe.

- Ils se comportent de la même façon en ce qui concerne le poids, les antécédents, l'hérédité, les nuisances, l'HTA et le cumul HVG + HTA.

Par contre, les sujets qui ont une HVG sont en moyenne plus âgés que ceux du même groupe n'ayant pas d'HVG.

II - En ce qui concerne la biologie :

A - Chaque dosage séparément

1°) Comparaison des sujets et des témoins :

a) En fonction de l'âge :

- Les jeunes sujets ne se distinguent des témoins que par un taux d'acide urique très élevé. Les autres constantes lipidiques ne mettent en évidence aucun comportement différent.

- Pour toutes les autres classes d'âge envisagées, à partir de 45 ans ; les sujets ont toujours des taux plus élevés que les témoins (mis à part chez les plus âgés où la glycémie des témoins est supérieure à celle des sujets, ce qui pourrait peut-être s'expliquer par le fait que ces sujets ont peut-être été amenés, à la suite de consultations préalables, à suivre avec assez de précision des conseils donnés : traitement, régime, etc...

b) En fonction du poids :

- Les sujets de poids normal ont toujours des taux supérieurs à ceux des témoins sauf en ce qui concerne la glycémie qui est équivalente.

- Les lourds ne manifestent pas de différence sensible avec les témoins, sauf pour les triglycérides et l'uricémie où les taux des sujets sont supérieurs.

- Les obèses ont toujours des taux supérieurs à ceux des témoins.

2°) Comparaison des 3 groupes de sujets :

- GROUPE I :

Pour tous les dosages pris en compte, les sujets qui sont dans ce groupe ont toujours en moyenne des taux plus élevés que ceux des témoins.

- GROUPE II :

Pour la glycémie et lipides totaux, les résultats moyens des sujets de ce groupe sont équivalents à ceux des témoins. Les sujets ont des résultats supérieurs à ceux des témoins pour acide urique, cholestérol, triglycérides.

- GROUPE III :

Les sujets de ce groupe ont toujours des taux plus élevés que ceux des témoins sauf pour la glycémie où la différence n'est pas sensible. (voir schéma ci-dessous)

B - Cumul des anomalies biologiques :

1°) Comparaison des sujets et des témoins :

- Les sujets cumulent beaucoup plus souvent que les témoins
3 - 4 ou 5 anomalies biologiques.

- Ceci est vrai à tranche d'âge égale, ce jusqu'à 64 ans. A partir de 65 ans la différence entre sujets et témoins n'est plus sensible.

- A poids égal, on ne retrouve cette différence sensible que chez les sujets de poids normal. Chez les lourds et les obèses, sujets et témoins cumulent le même nombre d'anomalies.

2°) Comparaison des 3 groupes de sujets :

Aucune liaison, tant avec l'âge qu'avec le poids, n'a été trouvée dans le fait de cumuler plusieurs anomalies biologiques, entre les 3 groupes de sujets, qui se comportent de façon identique.

A U T O T A L

1°) Dans la population du CIEM étudiée, les différences entre témoins et sujets sont donc surtout nettes en ce qui concerne :

- une hérédité cardiovasculaire
- un manque d'activité physique
- des troubles psychiques
- une HTA, une HVG et surtout leur cumul.
- enfin, une hyperuricémie, une hypercholestérolémie,

une hypertriglycéridémie, semblent être de meilleurs tests prévisionnels que les dosages de la glycémie et des lipides totaux, beaucoup moins fidèles en tant que facteur de risque.

2°) Les différences entre les 3 groupes de sujets considérés sont pratiquement inexistantes.

Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'il s'agit dans les 3 cas de manifestations athéromateuses, à des degrés divers certes, mais toujours déjà très avancés.

Disons seulement que plusieurs années à l'avance il est possible de déterminer les sujets qui risquent plus que les autres de faire un accident cardiovasculaire, mais que cette "prévision" ne peut se fonder uniquement sur des examens biologiques et électriques qui ne contiennent pas toutes les informations.

Un interrogatoire soigneux en reste à la base (importance de la notion d'antécédents cardiovasculaires) suivi d'un examen clinique complet (valeur de l'HTA, de l'HVG, etc ...).

Ainsi le psychisme du candidat au bilan pourra-t-il être apprécié c'est le corollaire de l'indispensable "contact" médecin-malade.

D I S C U S S I O N

Y a t-il concordance ou divergence entre nos résultats et ceux des études étrangères, étant donné la pauvreté des études françaises jusqu'à présent ? C'est ce que nous allons voir maintenant (les références les plus usuelles que nous rappellerons sont celles de DAWBER et KANNEL : cf bibliographie).

- 1°) L'éventail d'âge de notre population est un peu plus large que celui de Framingham : 28 - 70 ans au CIEM, contre 30 - 62 ans à Framingham.

- 2°) Une différence marquante avec les études américaines réside dans le poids de nos sujets : nous avons vu qu'en moyenne leur poids était nettement supérieur au poids théorique (de même pour celui des témoins). L'équivalence de poids entre sujets et témoins permet donc d'éliminer cette variable mais joue certainement sur les dosages biologiques.

- 3°) Les antécédents personnels ne montrent pas de facteur de risque particulier : contrairement aux études tant prospectives que rétrospectives ; ceci tient peut-être au manque d'informations recueillies à ce sujet et à la difficulté d'exploitation des résultats.

- 4°) Pour l'hérédité la même remarque s'impose : encore que la présence d'une hérédité cardiovasculaire chez les sujets soit hautement significative.

- 5°) Les nuisances étudiées ne se sont pas trouvées être un bon signe prévisionnel de maladie cardiovasculaire quant :

- au régime : mais presque toute notre population est faite de surnutris

- à l'alcool pour lequel les diverses statistiques ne concordent pas

- au tabac : mais trop de membres du CIEM sont de gros fumeurs si bien que là encore la comparaison est difficile : signalons toutefois

que BARAGAN et LENEGRÉ (10) d'une part, en rétrospectif ; DAWBER et collab. en prospectif, ont été également gênés dans leurs études sur le tabac par le grand nombre de fumeurs dans la population générale : les seconds ont d'ailleurs été contraints de sensibiliser la méthode de calcul pour mettre en évidence une différence valable : le tabac s'est alors trouvé être un facteur de risque certain surtout en ce qui concerne la quantité de fumée inhalée, information que nous ne possédions pas.

Par contre :

- la sédentarité comme facteur de risque corrobore ce qui est maintenant bien établi depuis que KEYS (93 b), MORRIS (110 a) TAYLOR (135 a) l'ont étudiée.

- il en est de même, d'ailleurs en ce qui concerne l'habitus psychologique : mais ici les difficultés d'appréciation résident dans la quantification de l'anxiété, des stress etc...

- 6°) l'HVG et l'HTA comme l'ont montré toutes les études sont chez les patients du CIEM des facteurs de risque indiscutables. Pour DAWBER et collab. l'HVG associée à une HTA multiplie le risque de maladie coronarienne par 2,9 sur 8 ans.

Rappelons seulement que 15 sujets contre 3 témoins cumulaient HVG et HTA au CIEM.

La biologie enfin, offre dans notre série un certain nombre de curiosités :

- en opposition avec EPSTEIN et OSTRANDER, la glycémie n'est que peu augmentée chez les sujets. En fait, ceci semble confirmer des études toutes récentes qui montreraient que la glycémie est un facteur de risque lorsqu'elle est associée à une obésité. Mais, comme nous l'avons vu, notre population ayant une surcharge pondérale, il n'est pas possible de comparer.

- par contre, alors que l'hyperuricémie est habituellement considérée comme un facteur de risque relativement mineur (GERTLER) dans notre étude, elle se révèle très hautement significative et ce, à tous les âges.

- par contre, les anomalies les plus curieuses se trouvent pour les diverses fractions lipidiques prises en considération : elles sont plus élevées chez les sujets de poids normal que chez les lourds et les obèses : ceci est en contradiction formelle avec toutes les études aussi bien prospectives que rétrospectives et nous n'avons d'ailleurs pu trouver aucune explication réellement satisfaisante à ce phénomène. Peut-être faut-il simplement voir là un trait de la population très particulière du CIEM, en rapport avec le mode de vie, l'hypernutrition, etc...

Ce point reste en suspens.

Disons enfin, que le recul de 3,2 ans déjà appréciable est encore insuffisant et que les études doivent se poursuivre dans ce sens à plus longue échéance.

Ces résultats amènent encore à insister sur l'insuffisance des examens biologiques qui doivent nécessairement être accompagnés d'un examen clinique soigneux.

C O N C L U S I O N G E N E R A L E

Après une synthèse des divers travaux rétrospectifs et prospectifs qui ont conduit à la mise en évidence de "facteurs de risque" dans l'athérosclérose, nous donnons les résultats d'une enquête prospective menée au CIEM, 15, rue Jean Bart, PARIS VIème, sur 4482 sujets de sexe masculin.

Ceux-ci ont passé tous les ans et ce, depuis 1962, (pour certains tous les deux ans), un bilan de santé comprenant :

- examen clinique (généraliste - cardiologue - éventuellement spécialiste)
- examens biologiques
- examen radiologique
- examen électrique, y compris un électrocardiogramme systématique.

Il s'agit là d'une population homogène (cadres supérieurs de l'industrie et du commerce) mais très spéciale (obèses - surnutris et surmenés). Nos conclusions ne peuvent donc être généralisées qu'avec précaution et seulement à des sujets de même catégorie. Elles mettent toutefois en évidence que de nombreuses années avant de faire un accident clinique ou une positivation de l'E.C.G d'effort (jusqu'à 7 ans) des anomalies pré-existaient qu'elles soient cliniques, biologiques, du mode de vie, etc... L'étude de ces anomalies permet de déterminer à l'avance les sujets qui ont plus de chances de faire un accident cardiovasculaire clinique ou électrique.

Le fait de dépister ces sujets par une médecine préventive bien conduite devrait permettre de les mettre à l'abri en les soumettant à une thérapeutique appropriée, au régime, en leur faisant admettre certaines modifications du mode de vie etc ...

Si les bilans complets tels que ceux pratiqués au CIEM et qui doivent nécessairement comprendre un temps clinique soigneux, permettent

de mieux les cerner, il reste encore, malgré tout, à trouver un "test idéal" qui permettrait avec une certitude quasi-absolue de déterminer les "sujets risquant".

La question de savoir si un tel test peut être trouvé est posée. Le grand LAO-TSEU, voici de nombreux siècles, semble en avoir eu la prémonition quand il écrit : "le filet du ciel est infini et bien que la maille n'en soit pas fine, rien ne passe jamais à travers".(96a)

En utilisant correctement le "filet" offert par les bilans complets nous progressons sans doute vers cette "vision céleste". Quant à la nécessité d'une prévention précoce, LAO-TSEU se montre encore prophète en la matière : "il est aisé de combattre la maladie avant que les symptômes ne se développent". C'est notre "mieux vaut prévenir que guérir".

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AHRENS E.H. Jr, HIRSCH J., INSULL W., TSALTAS T.T.,
BLOMSTRAND R., PETERSON M.L.
"The influence of dietary fats on serum lipid levels in man"
Lancet 1957, 1, 943
- 2 - AHRENS E.H., KUNCHEL H.G.
J. Exper. Med.
1949, 90, 409
- 3 - ALBRINK M.J., LAVIETES P.H., MAN E.B.
"Vascular disease and serum lipids in diabetes mellitus".
Annals of Int. Med., 1963, 58, 305
- 4 - ALBRINK M.J., LEIGH J.T., GRANOFF M.A.
"Weight gain and serum triglycerides in normal men"
N. Engl. J. Med., 1962, 266, 484
- 5 - ALBRINK M.J., MAN E.B.
"Serum triglycerides in CHD".
Arch. Int. Med., 1959, 103, 4-8
- 6 - ANDERSON J.T., LAWLER A., KEYS A.
"Weight gain from simple overeating. Serum lipids and blood volume".
J. Clin. Invest., 1957, 36, 81.
- 7 - ANITSCHKOW N., CHALATOV S.
"Ueber experimentelle cholesterinsteatose und ihre bedeutung für die entstehung einiger pathologischer prozesse".
Centralbl. f. allg. Path., 1913, 4, 1.
- 8 - ASCHOFF L.
"Lectures on pathology".
Paul B. Hoeber, New-York, 1924
Brit. M.J. 1939, 2, 1131.
- 9 - ASK-UPMARK E., ADNER L.
"Infarctus coronarien et goutte".
Acta Med. Scand., 1950, 139, 1-6.

- 10 - BARAGAN J., BEAUMONT J.L., ANGUERA G., LENEGRÉ J.

"Etude statistique de certains facteurs de l'athé-
rosclérose coronaire".
Archives des maladies du coeur et des vaisseaux.
1960, 1, 53.

- 11 - BARNES B.O., RATZENHOFER M.

"Do female sex hormones prevent heart attacks".
Fed. Proc. 1964, 23, 566.

- 12 - BARTELS E.C.

"Gout".
Postgrad. Med , 1954, 15, 255.

- 13 - BARTELS C.C., RULLO F.R.

"Unsuspected diabetes mellitus in peripheral vascu-
lar disease".
New-England J. Med., 1948, 259, 633.

- 14 - BEAUMONT J.L.

"Les troubles du métabolisme des lipides dans l'a-
thérosclérose coronarienne".
Acta Clinica Belgica, 1961, 16, 233.

- 14a- BEAUMONT J.L.

"Enquête épidémiologique sur les facteurs de l'a-
thérosclérose".
Bulletin de l'INSERM, 1967, Tome 22, n° 2

- 15 - BEAUMONT V., BEAUMONT J.L., LENEGRÉ J.

"Recherche sur le métabolisme des lipides dans l'a-
thérosclérose humaine.
1) Cholestérolémie
2) Aspects de la lipémie dans l'angine de poi-
trine".
Rev. Fse, El. Clin. et biol.
1958, 3, 746.
1958, 3, 852.

- 16 - BEAUMONT J.L., LELLOUCH J., SWINGHEDOW W.

"Hyperlipémie post-prandiale et hyperlipidémie dans
les maladies par athérosclérose".
J. Ather. Res., 1965, 5, 125.

- 17 - BEAUMONT J.L., LENEGRÉ J.

"Les troubles du métabolisme des lipides dans l'angine de poitrine".
Arch. Mal. Coeur et Vaisseaux. Suppl. 1, 1959, 50-69

- 18 - BEAUMONT J.L., LENEGRÉ J.

"Les troubles du métabolisme des lipides dans l'angine de poitrine".
Arch. des mal. du Coeur et des Vaisseaux, 1959, 1, 26

- 19 - BEAUMONT J.L., SWINGHEDAW B., BEAUMONT V., CLAUDE J.R.

"Les troubles du métabolisme des lipides dans l'athéroxclérose humaine".
Acta Cardiologica, 1965, suppl. 11, 349

- 20 - BEAUMONT J.L., SWINGHEDAW B., BEAUMONT V., CLAUDE J., JACOTOT

"Les hyperlipémies des athéroscléreux".
Revue du Prat., 1965, 15, 4119.

- 21 - BECKER G.H., MEYER J., NECHELES H.

"Fat absorption and atherosclerosis".
Science, 1949, 110, 529.

- 22 - BELL E.T.

"Incidence of gangrene of the extremities in non diabetic and diabetic persons".
Arch. Path. (Chicago), 1950, 49, 469.

- 23 - BELL E.T.

"A post mortem study of vascular disease in diabetics".
Arch. Path. (Chicago), 1952, 53, 444.

- 23a- BELLET S., ROMAN L.R., NICHOLS G.J., MULLER O.F.

"Detection of coronary prone subjects in a normal population by radioelectrographic exercise test, follow-up studies".
The Am.J. Cardiol., 1967, 19, 783

- 24 - BERKOWITZ D., CROLL M.W.

"Serum cholesterol, triglycerides and radioactive fat tolerance in coronary artery disease".
Circulation, 1962, 26, 646

25 -BLOOR W.R.

"The blood lipids in nephritis".
J. Biol. Chem., 1917,31,575.

26 -BOAS E.P., PARETS A.D., ADLERSBERG D.

"Hereditary disturbance of cholesterol metabolism:
a factor in the genesis of atherosclerosis".
Am. Heart J., 1948,35,611.

27 -BOURDE Ch., AMBROSI Ch., BERNARD P.

"Incidences cliniques et thérapeutiques de la dia-
thèse uricémique dans les artériopathies des mem-
bres".
Arch. des mal. du coeur et des vaisseaux, 1959,52,289

28 -BROWN D.F., KINCH S.H., DOYLE J.T.

"Serum triglycerides in health and in ischemic
heart disease".
New England J. Med., 1965,273,947.

28a-BRODY A.J.

"Master-two-step exercise test in clinically unse-
lected patients".
JAMA, 1959,171,1195.

29 -BRYFOGLE J.W., BRADLEY R.F.

"The vascular complications of diabetes mellitus".
Diabetes, 1957,6,159.

30 -CARLSON L.A.

"Serum lipids in men with myocardial infarction".
Acta med. Scand., 1960,167,399.

31 -CASTELLI W.P. , KANNEL W.B., SHURTLEFF D.

"Lipoproteins and risk of CHD: Framingham study".
Circulation, 1966,34(supp.III) III-71.

32 -CHAPMAN John M., MASSEY F.J.

"The interrelationship of serum cholesterol, hyper-
tension, body weight, and risk of coronary disease"
Journal of chronic diseases, 1964,17,933-949.

33 - CHICHE P., BORGNE J.M., HATAT R.

"Lipides sériques chez 199 sujets athéroscléreux.
Corrélations cliniques".
Coeur et Med. Int., 1967,6,245-256.

34 - CLOAREC M.

"Hypercholestérolémie, hyperlipémie et athérosclérose". (bibliographie importante)
Vie Médicale, 1965,4,589.

34a- CLOAREC M.

"Congrès de pathologie vasculaire".
Vie Médicale, Mai 1969,N°3,P.2481.

35 - CLOAREC M., CRISTOL R.,COTTET J.

"Le syndrome des artériopathies des membres inférieurs". (bibliographie importante)
Vie Médicale, 1967,48,367.

36 - COHEN A.M.

"Fats and carbohydrates as factors in atherosclerosis and diabetes in Yemenite Jews".
Am. Heart J., 1963,65,291.

37 - COHEN L.S., ELLIOTT W.C., KLEIN M.D., GORLIN R.

"CHD: clinical, cinearteriographic and metabolic correlations".
Amer. J. Cardiol., 1966,17,153.

38 - CONNOR W.E., STONE D.B., HODGES R.E.

"The interrelated effects of dietary cholesterol and fat upon human serum lipid levels".
J. Clin. Invest., 1964, 43,1961.

39 - COTTET J.,CLOAREC M.

"Syndrome biochimique de l'athérosclérose".
Coeur Med. Int., 1963,2,33-46.

40 - DATEY K.K., NANDA N.C.

"Hyperglycemia after acute myocardial infarction".
New Engl. J. Med., 1967,276,262.

- 41 - DAVIS D., STERN B., LESNICK G.

"The lipid and cholesterol content of the blood of patients with angina pectoris and atherosclerosis" Ann. Int. Med., 1937, 11, 354.

- 42 - DAWBER T.R., KANNEL W.B.

"An epidemiological study of heart disease: the Framingham Study" Nutr. Rev. 16: 1, 1958.

- 42a- DAWBER T.R., KANNEL W.B.

"Susceptibility to coronary heart disease". Mod. Concepts Cardiovasc. Dis., 1961, 30, 671.

- 43 - DAWBER T.R., KANNEL W.B., REVOTSKIE N., KAGAN A.

"The epidemiology of CHD". Proc. of the Roy. Soc. Med., 1962, 55, 265.

- 44 - DAWBER T.R., KANNEL W.B., REVOTSKIE N., STOKES J. III, KAGAN A., GORDON T.

"Some factors associated with the development of coronary heart disease. Six years' follow-up experience in the Framingham Study" Amer. J. Public Health 49: 1349, 1959.

- 45 - DAWBER T.R., MOORE F.E.

"Longitudinal study of heart disease in Framingham, Massachusetts: an interim report: research in public health. 1951. Annual conference of the Milbank Memorial fund" Milbank Mem. Fund Quart. 1952.

- 46 - DEROVESNE C.

"XV^e journées nationales de la société française de médecine préventive sociale". L'évolution médicale, 1968, 12, N^o2, p. 321.

- 47 - DOLE V.P., JAMES A.T., WEBB J.P.W., RIZACK M.A., STURMAN M.F.

"The fatty acid patterns of plasma lipids during alimentary lipemia". J. Clin. Invest., 1958, 38, 1544.

- 48 - DOYLE J.T.

"Risk factors in CHD". New-York State Journ. of Med., 1963, May 1, 1317.

- 49 - DOYLE J.T., HESLIN S.A., HILLEBOE H.E., FORMEL P.F., KORNIS R.

"A prospective study of degenerative cardiovascular disease in Albany: report of three years' experience I. Ischemic heart disease"

Amer. J. Public Health 47: 25, 1957.

- 50 - DRY T.J., HINES E.A. Jr.

"The role of diabetes in the development of degenerative vascular disease".

Ann. Intern. Med., 1941, 14, 1893.

- 51 - DUBLIN L.I., MARKS H.H.

Proc. 15th Annual Meeting of the Ass. Life Insurance Medical Directors of America, Oct. 11-12, 1951.

- 52 - ELLENBERG M., OSSERMAN K.E., POLLACK H.

"Hyperglycemia in coronary thrombosis".

Diabetes, 1952, 1, 16.

- 53 - EPSTEIN F.H.

"Some uses of prospective observations in the Tecumseh Community Health Study".

Proc. Roy. Soc., 1967, 60, 56.

- 53a- EPSTEIN F.H.

"Predicting CHD".

JAMA, 1968, 201, 795.

- 54 - EPSTEIN F.H.

"Hyperglycemia. A risk factor in CHD".

Circulation, 1967, 36, 609.

- 55 - EPSTEIN A.A., LANDE H.

"Studies on blood lipids. The relation of cholesterol and protein deficiency to basal metabolism".

Arch. Intern. Med., 1929, 30, 563.

- 56 - EPSTEIN F.H., OSTRANDER L.D., JOHNSON B.J.

"Epidemiologic studies of cardiovascular disease in a total community, Tecumseh, Michigan".

Ann. of Int. Med., 1965, 62, 170.

57 - FABER M., LUND F.

Arch. Path., 1949,48,351.

58 - FREDRICKSON D.S.

"A system for phenotyping hyperlipoproteinemia".
Circulation, 1965,23,321.

58a- FREDRICKSON D.S., LEVY R.L., LEES R.S.

"Fat transport in lipoproteins".
New engl. J. Med., 1967,276:148.

59 - FRIEDBERG C.K.

"Diseases of the heart". (très importante bibliographie)
Third Edition; W.B. Saunders Company, Philadelphia.

60 - GAGE S.H., FISH P.A.

"Fat digestion, absorption and assimilation in man as determined by dark-field microscope and fat soluble dye".
Amer. J. Anat., 1924,34,1.

61 - GAJDOS A.

"Données physiologiques et biochimiques concernant la lipémie et la cholestérolémie".
Vie Médicale, Avril 1965,46,535.

62 - GERTLER M.M., GARN S.M., LERMAN J.

"The interrelationships of serum cholesterol, cholesterol esters and phospholipids in health and in coronary artery disease".
Circulation, 1950,2,205.

63 - GERTLER M.M., GARN S.M., LEVINE S.A.

"Serum uric acid in relation to age and physique in health and in CHD".
Ann. Int. Med., 1951,34,1421.

64 - GERTLER M.M., GARN S.M., SPRAGUE H.B.

Circulation, 1950,2,380.

65 - GERTLER M.M., WHITE P.D.

"CHD in young adults: a multidisciplinary study".
Cambridge, Mass., 1954, Harvard University Press.

66 - GERTLER M.M., WHITE P.D., CADDY L.D.

"CHD. A prospective study".
Am. J. of the Med. Sc., 1964,378.

67 - GERTLER M.M., WOODBURY M.A., GOTTSCH L.G., WHITE P.D.

"The candidate for CHD".
JAMA, 1959,170,149.

68 - GOFMAN J.W., GLAZIER F., TAMPLIN A., STRISOWER B., de LALLA O.

"Lipoproteins, CHD and atherosclerosis".
Physiol. Rev., 1954,34,589.

69 - GOFMAN J.W., HANING H., JONES H.B., LAUFFER M.

"Evaluation of serum lipoprotein and cholesterol
measurements as predictors of clinical complications
of atherosclerosis".
Circulation, 1956,14,691.

70 - GOFMAN J.W., LINDGREEN F., ELLIOTT H., MANTZ W., HEWITT J.

"The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis".
Science, 1950,111,166.

71 - GOLDBERGER E., ALESIO J., WOLL F.

"The significance of hyperglycemia in myocardial infarction".
New-York J. Med., 1945,45,391.

72 - GROEN J.J., TIJONG K.B., KOSTER M., et coll.

"The influence of nutrition and ways of life on blood cholesterol and the prevalence of hypertension and CHD among Trappist and Benedictine monks".
Am. J. Clin. Nutrition, 1962,10,456.

72a- HAUSS W.H., BÖHLE E.

"Über die Fett fraktionen im Blut bei Kreislaufkranken insbesondere bei Herzinfarkt patienten".
Dtsch. Arch. Klin. Med., 1957,202,579.

73 - HAVEL R.J., CARLSON L.A.

"Serum lipoproteins, cholesterol and triglycerides in CHD".
J. Clin. Invest., 1957,36,848.

74 - HEGSTED D.M., Mac GANDY R.B.,MYERS M.L.,STARE F.J.

"Dietary fatty acids and changes in serum cholesterol".
Fed. Proc., 1965 ,24,262,

75 - HERMAN M.V., GORLIN R.

"Premature coronary artery disease and the preclinical diabetic state".
Editorial Am. J. Med., 1965,38,481.

76 - HIMBERT J. et HIMBERT P.

"XV^e journées scientifiques nationales de la société française de médecine préventive et sociale".
L'évolution Médicale, 1968,12,N^o2.

77 - HIMBERT J., LENEGRE J.

"L'infarctus du myocarde"
Sandoz, 1968.
(les tableaux des pages 33 et 88 sont extraits de cet ouvrage)

78 - HINES E.A. Jr, BARKER N.W.

"Arteriosclerosis obliterans: a clinical and pathologic study".
Amer. J Med. Sc., 1940,200,717.

79 - HIRSCH A., WEINHOUSE P.

"Role of lipids in atherosclerosis".
Physiol. Rev., 1943,23,185.

80 - HOUSSET E.

"Conditions étiologiques et physiopathologiques des artériopathies chroniques des membres".
Les As. de Med., Mai 1964,22^e année, N^o2,104-109.

81 - HSIADYAV O., FLYNN E.

"Hereditary metabolic disease in pediatric therapy".
Harry G. Shirkey, Saint-Louis(U.S.A) , 1964.

82 - HUFELAND C.W.

"The art of prolonging life".
London, 1797, J.Bell.

83 - JOSLIN E.P., BLOOR W.R., GRAY H.

"The blood lipoids in diabètes".
JAMA, 1917,69,375.

84 - JOUVE A., BOURDE C.,MALATERRE J., MALFRAY P.

"Facteurs héréditaires et péristatiques dans les
artériopathies chroniques des membres inférieurs".
Bull. Med. Soc. Med. Hop. Paris; 1961,77,571-575.

84a- JOHNSON B.C.,EPSTEIN F.H., KJELSBERG M.O.

"Distributions and familial studies of blood pressure and serum cholesterol levels in a total community, Tecumseh, Michigan".
J. Chron. Dis. 1965,14,147.

85 - JOUVE A., SOMMER M., GERARD R., CASANOVA I., MALFRAY P.

"Le dépistage de la maladie coronarienne. Place de certains facteurs péristatiques et héréditaires dans l'évolution du risque de la maladie".
Presse Médicale, 1962,70,317-320.

86 - JOUVE A.,VOGUE J.,MONGIN M.

"La différenciation sexuelle en pathologie cardiovasculaire".
Arch. Mal. Coeur, 1951,44,893.

87 - JUERGENS J.L., BARKER N.W., HINES E.A.

"Arteriosclerosis obliterans: review of 520 cases with special reference to pathogenic and prognostic factors".
Circulation, 1960,21,138.

88 - KANNEL W.B., DAWBER T.R., COHEN M.E., Mc NAMARA P.F.

"Vascular disease of the brain - epidemiologic aspects: the Framingham study".
Am. J. Publ. Health, 1965,55,1355.

- 89 - KANNEL W.B., DAWBER T.R., KAGAN A., REVOTSKIE N. STOKES J.III

"Factors of risk in the development of coronary disease -six year follow-up experience: The Framingham Study".
Ann. Intern. Med. 55: 33,1961.

- 89a- KANNEL W.B., DAWBER T.R., FRIEDMAN G.D., GLENNON W.E.,
Mc NAMARA P.M.

"Risk factors in CHD: an evaluation of several serum lipids as predictors of CHD: the Framingham Study".
Ann. Int. Med., 1964,61,888.

- 90 - KATZ L.N., STAMLER J.

"Experimental atherosclerosis".
Springfield, Charles C. Thomas, 1953.

- 91 - KELLNER A., CORRELL J.W., LADDA I.

J. Exper. Med., 1951,93,385.

- 92 - KEYS A., BLACKBURN H.

"Background of the patient with CHD".
Progress in Cardiovasc. Dis., 1963,6,14.

- 93 - KEYS A., TAYLOR H.L., BLACKBURN H., BROJEK J., ANDERSON J.T
SIMONSON E.

"CHD among Minnesota business and professional men followed 15 years"
Circulation, 1963,28,231.

- 93a- KEYS A.

"Bull. Johns Hopkins Hopkins Hosp., 1951,88,473".
JAMA, 1951,147,1514.

- 94 - KOHN P.M., PROZAN G.N.

"L'hyperuricémie. Ses rapports avec l'hypercholestérolémie et l'infarctus myocardique aigu".
JAMA, 1959,170,1909-1912.

- 95 - KRAMER D.W., PERILSTEIN P.K.

"Peripheral vascular complications in diabetes mellitus".
Diabetes, 1958,7,384.

96 - LANDE K.E., SPERRY W.M.

"Human atherosclerosis in relation to the cholesterol content of the blood serum".
Arch. Path., 22: 301, 1936.

96a- LAO-TSEU

"Tao-Te-Ching".
Gallimard, Collection Idées

97 - LAUDAT Ph.

Etat physico-chimique des lipides circulants.
Revue du Praticien, 1965, 15, 4021.

98 - LEMAIRE et coll.

"Table ronde sur athérosclérose".
Arch. mal. coeur, 1965, N°2, pages 1-56.

99 - LEMAIRE A., COTTET J., CLOAREC M., ENSELME J.

"Syndrome biochimique de l'athérosclérose. Etude de la fragilité lipoprotéinique".
Arch. Mal. Coeur et Vais., suppl. 1, 1959, 13-25.

100- LEMAIRE A., COTTET J., SULLY-LEDERMAN

"Le syndrome biochimique de l'athérosclérose humaine"
Presse Méd., 1956, 64, 1129.

101- LIEBOW I.M., HELLERSTEIN H.K., MILLER M.

"Arteriosclerotic heart disease in diabetes mellitus"
Amer. J. Med., 1955, 18, 438.

102- LISA J.R., MAGIDAY M., GALLOWAY I., HART J.F.

"Arteriosclerosis with diabetes mellitus".
JAMA, 1942, 120, 192.

102a MAC DONOUGH J.R. and al.

CHD among negroes and whites in Evans County, Georgia
J. Chron. Dis., 1965, 18, 443.

103- MAC KENZIE, Sir JAMES

"The basis of vital activity. Being a review of five years' work at the St Andrew's Institute for clinical research".
London: Faber and Gwyer, 1926.

104 - MALFRAY P., MALATERRE H., BOURDE C., JOUVE A.

"Aspects du facteur héréditaire dans les coronaropathies, artériopathies des membres inférieurs et HTA".

Arch. Mal. Coeur, 1961,3,27-40.

105 - MARBLE A.

"Coronary artery disease in the diabetic".

Diabetes, 1955,4,290.

106 - MATHIEU L., COLLESSON L., HADOT E. et S.

"Infarctus du myocarde et goutte articulaire".

Rev. Rhumat., 1952,19,722-728.

107 - MATHIVAT A., CLEMENT D., RANGLARET A., CRABIE P.

"Etude du métabolisme des lipides et du cholestérol chez 100 malades atteints d'artériopathies chroniques des membres, 100 coronariens et 100 sujets normaux".

Arch. Mal. Coeur et Vaisseaux, suppl. 2, 1962,50-69

107a- MATTINGLY R-W.

"The post exercise ECG. Its value in the diagnosis and prognosis of coronary arterial disease".

Am. J. of Cardiol., 1962,9,395.

108 - MEEKER D.R., JOBLING J.W.

"Chemical study of atherosclerotic lesions in human aorta".

Arch. Path., 1934,18,252.

109 - Mc DONOUGH Jr, HOMES C.G., STULB M.S., GARRISSON G.E.

"CHD among negroes and whites in Evans County, Georgia".

J. Chron. Dis., 1965,18,443.

110 - MAN E.B., GILDEA E.F.

"The effect of the ingestion of large amount of fat and of a balanced meal on the blood lipids of normal men".

J. Biol. Chem., 1932,99,61.

110a- MORRIS J.N., HEADY J.A., RAFFLE P.A., ROBERTS C.G., PARKS J.

Lancet, 1953,2,1053,1111.

111 - MJASSNIKOW A.L.

"Klinische Beobachtungen über Cholesterinämie bei
Arteriosklerose".
Z. Klin. Med., 1925,102,65.

112 - MORETON J.R.

"Atherosclerosis and alimentary hyperlipemia".
Science, 1947,106,190.

113 - MORETON J.R.

"Chylomicronemia, fat tolerance and atherosclerosis"
J. Lab. Clin. Med., 1950,35,373.

114 - MUSSER J.H., BARTON J.C.

"Familial factor in CHD".
Am. Heart J., 1935,7,45.

114a- MYERS A.R., EPSTEIN F.H., DODGE H.J., MIKKELSEN W.M.

"The relationship of serum uric acid to risk factors
in CHD".
Am. J. Med., 1968,45,520.

115 - NESTEL P.J.

"Serum lipoproteins in patients with intermittent
claudication and with myocardial infarction".
Circulation, 1960,21,522-525.

116 - NICOLEYSEN

"Plasma lipids in CHD".
Scandinav. J. Clin. and Labor Invest., 1963,15,291.

117 - NIKKILA F.A., PELKONEN R.

"Serum tocopherol, cholesterol and triglyceride in
CHD".
Circulation, 1963,27,919.

118 - OLIVER M.F., BOYD G.S.

"The plasma lipids in coronary artery disease".
British Heart J., 1953,13,387.

- 119 - OSTRANDER L.D., FRANCIS T., HAYNES N.S., KJELSBERG M.O.,
EPSTEIN F.H.

"Relation of cardiovascular disease to hyperglycemia"
(importante bibliographie)
Ann. Int.Med., 1965,62,1188.

- 120 - OSTRANDER L.D., NEFF B.J., BLOCK W.D., FRANCIS T., EPSTEIN

"Hyperglycemia and hypertriglyceridemia among per-
sons with CHD".
Ann. Int. Med., 1967,67,34.

- 120a- PAUL C., LEPPER M.H., PHELAN M.H., DUPERTUIS W., Mc MILLAN
A., Mc KEAN H., PARK H.

"A longitudinal study of CHD".
Circulation, 1963,28,20.

- 121 - PATERSON J.C., ARMSTRONG R., ARMSTRONG E.C.

"Serum lipid levels and the severity of coronary and
cerebral atherosclerosis in adequately nourished men,
60 to 69 years of age".
Circulation, 1963,27,229.

- 122 - PELKONEN R.

"Plasma vitamin A and E in the study of lipid and
lipoproteins metabolism in CHD".
(importante bibliographie)
Acta Med. Scand., 1963,174, suppl. 399.

- 123 - RABINOWITCH I.M.

"Arteriosclerosis in diabetes: relationship between
plasma cholesterol and arteriosclerosis: effects of
high carbohydrate, low calorie diet".
Ann. Int. Med., 1935,8,1436.

- 123a- ROSENMAN R.H. AND AL.

"CHD in the western Collaborative Group Study".
JAMA, 1966, 195, 86.

- 124 - ROSENTHAL S.R.

Arch. Path, 1934,18,473,660,827.

- 124a- RUMBALL C.A., ACHESON E.D.

"ECG of healthy men after strenuous exercise".
Brit. Heart J. 1960, 22,415.

125 - RUSSEK B.I., ZOHMAN B.L.

"Relative significance of heredity, diet and occupational stress on CHD young adults".
Am. J. Med. Sc., 1958,235,266.

125a- RUSSEK H.I.

"Emotional stress and CHD in American physicians".
Am. J. M. Sc., 1960,240,711.

126 - SCHÖNHEIMER R.

"Zur Chemie der gesunden und der atherosklerotischen Aorta-Ueber die quantitativen Verhältnisse des Cholesterins und der Cholesterinester".
Ztschr. F. Physoil. Chem., 1926,160,61.

127 - SCHRADE W., BIEGLE R., BÖHLE E.

"Fatty acid distribution in the lipid fractions of healthy persons of different age, patients with atherosclerosis and patients with idopathic hyperlipidemia".
J. Atherosc. Res., 1961,1,47.

128 - SCHROEDER H.A., PERRY H.M.

Circulation, 1955,12,494.

129 - SCHWARTZ D., LELLOUCH J., ANGUERA G., BEAUMONT J.L.,
LENEGRE J.

"Tobacco and other factors in the etiology of ischemic heart disease in man".
J. Chron. Dis., 1966,19,35-56

130 - SCHWARTZ D., LELLOUCH J., ANGUERA G., RICHARD J.L.

"Tabac et autres facteurs étiologiques dans l'artériopathie oblitérante des membres. Résultats d'une enquête rétrospective".
J. Athéroc. Res., 1965,5,302.

131 - SPRAGUE H.B.

"The search for the "coronary" Archetype and the Damocles test".
Circulation, 1966,38,676.

132 - STEINER A., KENDALL F.E., MATHERS J.A.

"Abnormal serum lipid patterns in patients with coronary arteriosclerosis".
Circulation, 1952,5,605.

133 - STOCKS P.

"Race and climate as possible factors in arteriosclerosis".

In Cowdry E.V., Ed: the Macmillan Co., New-York, 1933

134 - STUTMAN L.J., GEORGE M., GOTTSCH L.G., GERTLER M.M.

Am. J. Med., 1961,242,112.

135 - THANNHAUSER S.J.

"Lipidoses: diseases of the cellular lipid metabolism".

Ed. 1, Oxford Univ. Press, New-York, 1940,p.370

135a- TAYLOR H.L., KLEPETAR E., KEYS A., PARLIN W., BLACKBURN H. PUCHNER T.

"Death rates among physically active and sedentary employees of the railroad industry".

Am. J. Pub. Health, 1962,52,1697.

136 - VALLANCE-COWEN J., ASHTON W.L.

"Cardiac infarction and insulin antagonism".

Lancet, 1963,1,1226.

137 - VOGEL J.

"The pathological anatomy of the human body".

Lea and Blanchard, Philadelphia, 1847,pages 531-534.

138 - WAHLBERG F.

"Intravenous glucose tolerance in myocardial infarction, angina pectoris and intermittent claudication".

Acta Med. Scand., 1966,180, supplt.453

139 - WALKER W.J., LAVRY E.Y. and al.

Am. J. Med., 1953,14,654.

140 - WESSLER S., SILBERG N.R.

"Studies in peripheral arterial occlusive disease".
Circulation, 1953,7,810.

141 - WILKINSON C.F. Jr.

Bull. N-Y. Acad. Med., 1950,26,670.

142 - WINDAUS A.

"Untersuchungen über cholesterin".
Arch. Pharm., 1908,246,117-149.

143 - WINDAUS A.

"Ueber den gehaltnormaler und Atheromatöser Aorten
an Cholesterin und Cholesterinestern".
Ztschr. f. physiol. chem., 1910,67,174-176.

144 - YUDKIN J.

"Nutritional palatability, with special referance
to obesity, myocardial infarction and other diseases
of civilisation".
Lancet, 1963,1,1335.

145 - YUDKIN J., RODDY J.

"Levels of dietary sucrose in patients with atheros-
clerotic disease".
Lancet, 1964,2,6.

TABLES DES MATIERES

	<u>Pages</u>
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>I - REVUE DES ETUDES RETROSPECTIVES</u>	5
1 - Les diverses fractions lipidiques: Classification et évolution des idées	7
2 - Lipémie post- prandiale	18
3 - Hérité	20
4 - Maladies hypercholestérolémiques	23
5 - Age et sexe	29
6 - Facteurs hormonaux	30
7 - Hypertension artérielle	33
8 - Poids	36
9 - Athérosclérose et régime	39
10 - Diabète patent et latent	41
11 - Goutte et hyperuricémie	43
12 - Profil morphologique	45
13 - Tabac	46
<u>II - LES ETUDES PROSPECTIVES</u>	49
A - Introduction	51
B - Résultats	57
1 - Lipides	59
2 - Hérité	62
3 - Age et sexe	63
4 - Hypertension artérielle	64
5 - Poids	69
6 - Régime et athérosclérose	70
7 - Diabète	72
8 - Goutte et hyperuricémie	73
9 - Tabac	74

	<u>Pages</u>
10 - Capacité vitale	75
11 - H.V.G.	76
12 - Facteurs divers	77
13 - E.C.G. d'effort	79
C - Conclusion	83
 III - <u>NOTRE ENQUETE PROSPECTIVE</u>	 91
A - Matériel et méthodes	93
1 - Présentation sommaire du C.I.E.M.	95
2 - Présentation de la population malade étudiée	97
3 - Méthodes	100
B - Résultats	109
1 - Généralités	111
2 - Age	112
3 - Poids	117
4 - Antécédents personnels	118
5 - Hérité	119
6 - Mode de vie	121
7 - H.V.G.	123
8 - H.T.A.	125
9 - H.T.A. et H.V.G.	127
10 - Biologie	131
- par rapport à l'age	132
- par rapport au poids	145
- cumul des anomalies biologiques	158
C - Conclusion	163
D - Discussion	171
 <u>CONCLUSION GENERALE</u>	 177
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	 181

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. J. FACQUET

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

